

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Monsieur Georges-Paul-Marie JURY

né le 15 Août 1943 à Clermont-Ferrand
Ancien Externe des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 1969

Contribution à l'étude clinique
de l'action de l'amiodarone
sur l'angor coronarien

Président : M. JALLUT, *Professeur*

Membres du Jury : MM. LATAIX, *Professeur*
VIALLET, *Professeur*
M^{lle} RAMPON, *Professeur*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Monsieur Georges-Paul-Marie JURY

né le 15 Août 1943 à Clermont-Ferrand
Ancien Externe des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 1969

Contribution à l'étude clinique
de l'action de l'amiodarone
sur l'angor coronarien

Président : M. JALLUT, *Professeur*

Membres du Jury : MM. LATAIX, *Professeur*
VIALLET, *Professeur*
M^{lle} RAMPON, *Professeur*



Doyen : G. MEYNIEL.

Assesseur : M. COULET.

Doyen honoraire : M. CUVELIER.

Directeur honoraire : M. MERLE.

Professeurs honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU, POMME.

I. — PROFESSEURS TITULAIRES :

- MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BASTIDE. — Chimie biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON. — Clinique obstétricale.
BERGER. — Chimie analytique.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE. — Biochimie Médicale.
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
DELAGE. — Anatomie Pathologique.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
GERMAIN. — Clinique chirurgicale B.
GRAS. — Clinique Médicale A.
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
JALLUT. — Séméiologie médicale.
LATAIX. — Pathologie chirurgicale.
MERCIER. — Anatomie.
MEYNIEL. — Biophysique médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-ptisiologique.
PETIT. — Médecine légale et Médecine sociale.
POROT. — Clinique neurologique et psychiatrique.
POURRAT. — Matière médicale.
Mlle RAMPON. — Thérapeutique.
MM. ROUHER. — Clinique ophtalmologique.
TERRASSE. — Clinique médicale B.
THIEBLOT. — Physiologie.
THOMAS. — Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.
TRONCHE. — Pharmacie chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG. — Clinique médicale infantile.

II. — PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL :

- MM. ALFIERI. — Biophysique Médicale.
CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine du Travail.
VIALLET. — Electro-Radiologie.

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE :

- Mlle CHATONIER. — Chimie minérale et Minéralogie.
MM. CLUZEL. — Bactériologie.
DUCHENE-MARULLAZ. — Physiologie.
Mme GAILLARD. — Physique pharmaceutique.
MM. MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
PIGNIDE. — Médecine Générale.

IV. — MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

- Mme MOINADE. — Médecine générale et Thérapeutique.
Mme POURRAT. — Botanique.
MM. RAYNAUD. — Pédiatrie.
VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie Pathologique.

V. — AGREGES :

- MM. FOURRIER. — Orthopédie.
HOUDARD. — Chirurgie Générale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
RENARD. — Pneumo-Phtisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

VI. — DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES :

- MM. BOUCHER. — Physiologie.
COUQUELET. — Pharmacie Chimique.
GENTOU. — Biochimie Médicale.
MALET. — Histologie et embryologie.
MARCHEIX. — Médecine générale et Thérapeutique.
Mme PETIT. — Chimie Pharmaceutique.
M. PLAGNE. — Cancérologie.

Attache Principal : M. BERTHON.

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

A MES PARENTS.

Je dédie ce modeste ouvrage en reconnaissance de tant de sacrifices consentis pour moi.

Qu'ils soient assurés ici du respect et de l'amour que je leur porte.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE.

A MON FRÈRE.

A MA SŒUR.

A TOUTE MA FAMILLE.

Que tous soient assurés de mon affection.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur JALLUT.

Professeur de Séméiologie Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous avons beaucoup apprécié la richesse de l'enseignement qu'il nous a dispensé à la Faculté, lorsque nous étions étudiant, et plus tard lors de notre stage d'Externat.

Nous avons pour le Grand Patron qu'il est une sincère admiration.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux attachement et notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A Monsieur le Professeur LATAIX.

Professeur de Pathologie Chirurgicale
Membre associé national de l'Académie de Chirurgie
Officier des Palmes Académiques

Durant notre stage dans son service, et en toute occasion, nous avons été séduit par son grand savoir clinique et son habileté chirurgicale.

Qu'il soit ici remercié de sa générosité et de son excellent enseignement.

A Monsieur le Professeur VIALLET.

Professeur d'Electro-Radiologie
Electro-Radiologiste des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques
Croix de Guerre 1939-1945

Nous n'oublierons pas le précieux enseignement et les conseils éclairés qu'il nous a toujours donnés, ainsi que l'accueil si spontané qu'il nous a souvent témoigné lors de notre passage dans son service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond attachement.

A Mademoiselle le Professeur RAMPON.

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Nous avons toujours beaucoup apprécié la spontanéité et le dynamisme de son enseignement.

Nous la remercions sincèrement pour l'aide qu'elle nous a apportée à la fin de nos études.

Qu'elle soit assurée de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ACHARD-VINCENT.

Chargé d'un cours de Dermatologie et Vénérologie
Médecin des Hôpitaux

*Il nous a toujours prodigué avec gentillesse
et humour ses conseils judicieux.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre attache-
ment et de notre gratitude.*

Au Docteur Bernard ALIX.

Assistant-Chef de Clinique

*Dans l'élaboration de ce travail, nous avons
toujours bénéficié de son aide, dispensée avec
une extrême gentillesse et une sincère amitié.*

Qu'il en soit vivement remercié.

Au Docteur Christian PLANE.

Assistant-Chef de Clinique

*Il s'est spontanément et amicalement chargé
de la partie ophtalmologique de cette thèse.*

Qu'il soit assuré de notre gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Le Professeur WILLEMIN-CLOG.

Le Professeur BARRIER.

Le Professeur GRAS.

Le Professeur MERCIER.

Le Docteur GAILLARD.

Le Docteur BELIN.

Le Docteur RAYNAUD.

Le Docteur MERLE.

Le Docteur VIALLET-ROIGT.

En témoignage de reconnaissance.

Au Docteur Pierre LAVENU.

Médecin Directeur du Sanatorium de Durtol

Au Docteur Guy RENIÉ.

Médecin Assistant du Sanatorium de Durtol

Pour la gentillesse qu'ils m'ont toujours manifestée pendant mon séjour dans leur établissement.

Au Docteur André LEDU.

En témoignage d'amitié.

A Guy MAZAUDIER.

A Vincent de MORI.

A Paul MEISSONNIER.

ET A TOUS MES CAMARADES DE L'INTERNAT ET DE L'EXTERNAT.

*En souvenir des moments agréables et ceux
difficiles que nous avons vécus ensemble.*

A TOUS MES AMIS.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Plan

- INTRODUCTION.
 - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ANGINA PECTORIS.
 - ETUDE PHARMACOLOGIQUE.
 - Effets hémodynamiques.
 - Effets métaboliques.
 - Antagonisme vis-à-vis des catécholamines.
 - Effets généraux.
 - ETUDE CLINIQUE.
 - Matériel et méthodes.
 - Exposé des observations.
 - Résultats et commentaires.
 - CONCLUSION.
 - BIBLIOGRAPHIE.
-

Introduction

Typique ou atypique, objectivée ou non par des signes électrocardiographiques, la douleur angineuse est un des symptômes les plus fréquents de la cardiologie. En effet, l'importance considérable prise, de nos jours, par la maladie coronarienne, a orienté les recherches vers la découverte de substances capables d'améliorer l'irrigation cardiaque et de remédier ainsi à l'ischémie myocardique, responsable des douleurs angineuses.

Pendant plus d'un an, aux côtés de notre Maître, M. le Professeur Jallut, soit dans son service hospitalier, soit à sa consultation de cardiologie, nous avons étudié les effets du traitement de l'angor coronarien par un nouveau produit : le L 3428 dont l'expérimentation pharmacologique avait montré de très intéressantes propriétés antiangineuses potentielles.

A la suite de nombreux auteurs, pharmacologues et cliniciens, nous publions dans ce travail notre étude personnelle portant sur 50 cas d'insuffisance coronarienne, traités pendant 3 à 12 mois par le chlorhydrate d'amiodarone (*).

(*) L 3428 : Cordarone (R), Laboratoires Labaz.

Rappel physio-pathologique de l'insuffisance coronarienne

Il y a insuffisance coronarienne chaque fois que la circulation coronarienne est incapable d'assurer les besoins métaboliques de la fibre myocardique et spécialement de lui garantir un apport convenable en oxygène.

Les causes probables de l'angor coronarien sont :

1° La restriction des apports en oxygène au muscle cardiaque ;

2° L'augmentation inusuelle des besoins métaboliques de ce muscle cardiaque.

La conjonction de ces deux facteurs étant possible et même fréquente.

● La diminution des apports en oxygène au muscle cardiaque résulte elle-même :

- tantôt d'un arrêt ou d'une réduction extrême du débit sanguin dans les coronaires ;
- tantôt d'une diminution importante du contenu en oxygène du sang circulant ;
- tantôt d'une combinaison de ces deux possibilités.

● Quant à l'amenuisement du débit sanguin dans les coronaires, il relève :

- soit de lésions sténosantes ou oblitérantes de l'ostium ou du tronc des coronaires ;
- soit de la diminution du débit ventriculaire gauche et de l'affaiblissement des pressions artérielles périphériques ;
- soit, là encore, de l'association de ces deux mécanismes.

Lorsque l'insuffisance coronarienne succède à des sténoses, ou à des occlusions de l'ostium, ou du tronc des artères coronaires, elle est dite organique.

Lorsqu'elle survient en l'absence d'altération du tronc, ou des ostia coronariens, elle est dite fonctionnelle.

La circulation coronaire normale satisfait :

- aux exigences basales du muscle cardiaque ;
- aux besoins supplémentaires qu'implique l'augmentation du travail cardiaque consécutive à l'effort physique, aux émotions, ou à toute autre circonstance de la vie normale.

Cette perpétuelle plasticité des demandes métaboliques suppose un ajustement continu des apports et implique l'existence d'une réserve coronarienne. Celle-ci est matérialisée par la différence qui existe entre la quantité d'oxygène maxima que peut débiter la circulation coronarienne et la quantité d'oxygène minima que requiert le cœur.

Tant que la circulation coronarienne est capable d'assurer en toute occasion un apport supérieur à celui des besoins métaboliques maxima des fibres myocardiques, ce qui postule l'intégrité de la réserve coronarienne, il n'y a pas d'insuffisance coronarienne.

Au contraire :

1° Si la circulation coronarienne garantit un apport, supérieur à celui des besoins métaboliques minima des fibres musculaires, mais inférieur à celui de ses besoins métaboliques maxima, c'est-à-dire si la réserve coronarienne est plus ou moins gravement entamée, il y a insuffisance latente ou potentielle. Généralement masquée, cette insuffisance coronarienne potentielle se révèle à l'occasion des circonstances physiologiques ou pathologiques qui tendent à augmenter le travail du cœur, ou à réduire encore, si peu que ce soit, le débit du sang dans les coronaires.

2° Si la circulation coronarienne s'abaisse à un niveau inférieur à celui des besoins métaboliques minima des fibres musculaires, il y a insuffisance patente ou actuelle.

— Lorsqu'elle est brève, ne durant que quelques minutes ou au plus quinze minutes, l'insuffisance coronarienne même sévère, n'entraîne généralement que des troubles anoxiques fugaces et réversibles, caractéristiques de l'insuffisance aiguë transitoire.

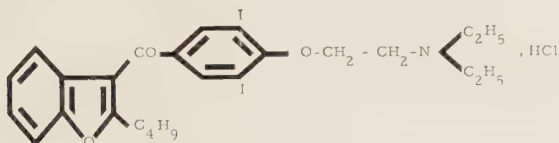
— Lorsqu'elle est prolongée, durant plus de quinze minutes, voire une heure ou plus, l'insuffisance coronarienne engendre généralement des lésions musculaires définitives, variables avec la durée et le degré de l'anoxie myocardique résultante.

Dans l'insuffisance coronarienne discrète et chronique, les lésions sont souvent mineures, incomplètes ou parcelaires. Dans l'insuffisance coronarienne aiguë prolongée, les lésions de nécrose myocardique sont presque toujours massives et étendues ; à moins que la mort subite, instantanée ou très rapide, n'en ait singulièrement abrégé l'évolution.

Etude pharmacologique

STRUCTURE DE L'AMIODARONE *

Le chlorhydrate d'amiodarone est un dérivé benzofuran-ique iodé répondant à la structure suivante :



Il s'agit du butyl-2(diiodo 3',5' -N diéthylaminoethoxy-4' benzoyl)-3 benzofuranne.

EFFETS HEMODYNAMIQUES

I. — MODIFICATIONS DU DÉBIT ARTÉRIEL CORONAIRE, DU DÉBIT ARTÉRIEL FÉMORAL ET DE LA PRESSION ARTÉRIELLE SYSTÉMIQUE.

Chez 19 chiens d'un poids de 19 à 32 kg que l'on anesthésie soit au chloralose (120 mg/kg I.V.), soit au nembutal (30 mg/kg I.V.) et après intubation, on mesure la pression artérielle systémique moyenne au niveau de l'artère fémorale gauche. Par ailleurs le débit sanguin moyen au niveau de l'artère coronaire gauche, au niveau de la fémorale droite et au niveau de l'aorte est capté à l'aide de microdébitmètres électromagnétiques (Charlier et coll.).

L'amiodarone est alors administrée en I.V. sous forme d'une solution aqueuse à 5 %. Les auteurs ont pratiqué 8 injections de 3 mg/kg, 16 de 5 mg/kg et 12 de 10 mg/kg.

Les résultats sont indiqués sur les tableaux I (débit coronaire), II (débit fémoral) et III (pression artérielle).

Pour établir les valeurs moyennes consignées dans ces tableaux, les valeurs réelles des débits et pressions ont été

(*) Dénomination internationale commune, proposée pour le L 3428.

calculées, pour chaque expérience, à partir des tracés enregistrés et sur la base des courbes de calibration. Ces mesures ont été faites à divers moments après injection (v. tableaux). Les chiffres obtenus ont été ensuite exprimés en pourcentages de la valeur-contrôle.

Les données numériques de ces tableaux indiquent que l'amiodarone augmente le débit artériel coronaire, réduit le débit artériel fémoral et diminue la pression artérielle systémique, aux trois doses examinées.

L'importance de ces phénomènes varie d'un animal à l'autre. Leur intensité et leur durée sont fonction des doses administrées. C'est tout particulièrement le cas pour l'accroissement du débit artériel coronaire.

La réduction du débit artériel périphérique reste toujours modérée. La chute de la pression artérielle est faible et transitoire, même pour la dose la plus forte.

La réduction du débit artériel fémoral est vraisemblablement un phénomène passif, consécutif à la chute de la pression artérielle, dont elle suit l'allure générale.

II. — MODIFICATIONS DU DÉBIT AORTIQUE, DU DÉBIT CARDIAQUE, DU TRAVAIL DU CŒUR GAUCHE ET DE LA RÉSISTANCE ARTÉRIELLE CORONAIRE.

L'amiodarone a été administrée en I.V. aux doses de 3, 5 et 10 mg/kg à sept chiens d'un poids de 23 à 43 kg. Les résultats de chaque essai ont été exprimés au tableau IV.

Etant donné qu'aucune réaction biphasique n'a jamais été observée pour aucun des paramètres mesurés, les valeurs après l'injection n'ont été considérées qu'à une seule reprise, c'est-à-dire au moment où le débit coronarien atteint son augmentation maximale, soit approximativement deux à trois minutes après l'injection pour 3 et 5 mg/kg et cinq minutes après pour 10 mg/kg.

Au total, les auteurs ont pu dégager les constatations suivantes :

1° La pression artérielle systémique diminue dans des proportions superposables à celles décrites plus haut.

2° Le débit artériel coronarien s'accroît dans une mesure comparable aux essais précédents.

3° Le débit aortique ne diminue légèrement qu'à partir de la dose de 5 mg/kg : de 12 % à 5 mg/kg et de 7 % à 10 mg/kg.

4° Le débit cardiaque ne change pas à 3 mg/kg et accuse des réductions minimales de 9 % à 5 mg/kg, et de 3 % à 10 mg/kg.

5° Le travail du cœur gauche diminue dans des proportions sensibles :

- 12 % à 3 mg/kg ;
- 23,5 % à 5 mg/kg ;
- 24,4 % à 10 mg/kg.

6° La résistance artérielle coronaire est le paramètre cardiaque qui accuse la chute la plus forte ; respectivement :

- 38 % à 3 mg/kg ;
- 51 % à 5 mg/kg ;
- 64 % à 10 mg/kg.

TABLEAU I

*Débit artériel coronaire (en % des valeurs-contrôle)
à différents moment (en minutes)
après l'injection I.V. d'amiodarone*

<i>Amiodarone 3 mg/kg.</i>								
N° chien	1'	2'	3'	5'	7'	10'	15'	20'
1	110	131	119	113	100	—	—	—
2	120	120	120	—	—	—	—	—
3	111	125	117	111	111	102	100	—
4	115	130	135	110	100	—	—	—
5	127	146	160	118	100	—	—	—
6	117	133	117	100	100	—	—	—
7	112	130	118	105	100	—	—	—
8	125	150	133	125	120	105	100	—
Moyennes	117	133	127	112	104	103	100	—

<i>Amiodarone 5 mg/kg.</i>								
1	112	135	170	172	147	135	118	100
9	120	125	140	130	100	—	—	—
10	109	118	137	150	123	118	100	—
11	105	110	115	125	120	120	—	—
3	115	125	120	110	108	105	100	—
4	110	135	145	115	100	—	—	—
12	142	233	225	142	133	100	—	—
13	117	117	133	160	167	167	150	150+
14	110	125	123	115	110	100	—	—
15	114	136	150	100	100	—	—	—
16	125	163	188	263	188	125	100	100
5	186	314	343	228	143	100	—	—
6	150	158	138	112	100	—	—	—
7	128	165	155	120	105	100	—	—
8	125	150	170	130	120	110	100	—
17	120	155	150	140	135	120	115	100
Moyennes	124	154	163	144	125	117	112	112

Amiodarone 10 mg/kg.

9	110	130	150	150	150	120	100	—
10	120	140	155	210	200	185	150	120 ¹
2	110	120	130	135	140	130	110	—
18	108	115	131	185	169	146	100	—
12	150	250	300	275	250	175	150	120
13	107	114	130	143	186	171	157	143 ²
14	155	180	170	150	120	110	100	—
15	111	133	222	311	244	133	111	105
5	254	360	387	320	253	187	133	100
7	146	178	210	160	132	105	100	—
17	118	168	223	186	168	143	140	135 ³
19	131	188	200	194	163	131	100	—
Moyennes	135	173	201	202	181	145	121	120 ⁴

(1) 100 après 30 mn.

(2) 100 après 30 mn.

(3) 120 après 30 mn.

(4) 107 après 30 mn.

Ces tableaux ont été empruntés à R. Charlier, A. Baudine, F. Chaillet et G. Deltour (ext. de *Acta Cardiologica*, t. XXII, 1967).

TABLEAU II

*Débit artériel fémoral (en % des valeurs-contrôle)
à différents moment (en minutes)
après l'injection I.V. d'amiodarone*

Amiodarone 3 mg/kg.

N° chien	1'	2'	3'	5'	7'	10'	15'	20'
1	92	77	73	85	100	100	—	—
2	100	95	92	95	—	—	—	—
4	98	95	95	95	—	—	—	—
5	93	87	80	86	93	93	—	—
6	80	75	88	100	100	—	—	—
7	92	90	93	95	97	100	—	—
8	98	98	96	98	100	100	100	—
Moyennes	93	88	88	93	98	98	100	—

Amiodarone 5 mg/kg.

1	93	90	80	86	100	100	100	—
9	95	95	100	100	100	—	—	—
10	92	83	79	83	83	88	88	—
11	95	92	90	86	90	95	—	—
4	95	93	90	90	90	—	—	—
12	70	70	75	75	90	85	—	—
13	100	100	100	100	100	100	98	95
14	92	83	92	100	100	100	—	—
15	86	64	50	57	71	—	—	—
16	96	94	90	95	98	100	100	100

5	90	80	72	80	82	90	—	—
6	80	80	90	100	100	—	—	—
7	95	93	93	93	95	98	100	—
8	98	95	92	95	98	100	100	—
17	98	95	98	98	100	100	100	100
Moyennes	92	87	86	89	93	96	98	98

Amiodarone 10 mg/kg.

9	100	100	100	95	90	90	90	—
10	98	95	90	85	85	90	95	100
2	93	90	83	83	87	90	90	—
18	100	95	90	88	90	90	90	—
12	90	90	90	90	95	100	100	100
13	100	100	100	100	100	100	100	100
14	92	83	83	92	96	100	100	—
15	95	95	98	100	100	100	100	100
5	83	63	50	60	67	75	83	83
7	93	92	95	98	100	100	100	100
17	95	92	90	88	92	100	100	100
19	93	87	80	83	87	87	90	—
Moyennes	94	90	87	89	91	94	95	98

TABLEAU III

*Pression artérielle systémique moyenne
(en % des valeurs-contrôle)
à différents moment (en minutes)
après l'injection I.V. d'amiodarone*

Amiodarone 3 mg/kg.

N° chien	1'	2'	3'	5'	7'	10'	15'	20'
1	100	100	96	96	100	100	—	—
2	100	100	100	—	—	—	—	—
3	98	95	98	98	100	100	100	—
4	95	90	92	100	—	—	—	—
5	91	91	91	95	100	100	—	—
6	97	95	95	98	100	—	—	—
7	94	92	96	100	100	—	—	—
8	90	85	85	88	92	100	100	—
Moyennes	96	94	94	96	99	100	100	—

Amiodarone 5 mg/kg.

1	98	95	95	98	100	100	100	—
9	96	92	96	96	100	—	—	—
10	98	98	96	98	100	100	100	—
11	97	95	95	95	97	—	—	—
3	85	73	70	77	81	84	93	—
4	98	92	92	95	98	—	—	—
12	96	91	96	100	100	100	100	—

13	95	98	100	100	100	100	100	—
14	94	92	94	100	100	100	—	—
15	92	88	88	80	84	—	—	—
16	100	100	95	92	92	92	90	—
5	91	86	91	95	95	100	—	—
6	92	90	95	98	100	—	—	—
7	92	90	88	92	95	100	—	—
8	90	85	80	82	84	87	95	—
17	95	90	87	98	100	100	100	100
Moyennes	94	91	91	94	95	97	97	100

Amiodarone 10 mg/kg.

9	100	100	100	96	90	87	85	—
10	98	96	94	88	88	94	96	—
2	95	95	93	100	100	100	100	—
18	100	94	85	80	82	88	91	—
12	87	78	70	78	87	96	100	—
13	100	100	100	100	100	100	100	—
14	85	80	85	90	100	100	100	—
15	90	84	84	84	88	92	94	100
5	91	77	80	86	91	95	100	100
7	90	88	86	88	91	95	100	100
17	92	85	78	80	85	92	98	100
19	90	82	73	85	88	92	95	—
Moyennes	93	88	86	88	91	94	97	100

TABLEAU IV

*Modifications des divers paramètres hémodynamiques
(en % des valeurs-contrôle) sous amiodarone
au moment où l'augmentation du débit artériel coronaire
atteint son maximum*

N° d'exp	Débit coronaire artériel	Débit aortique	Débit cardiaque	Pression artérielle systémique moyenne	Travail du cœur gauche	Résistance artérielle coronaire
<i>Amiodarone 3 mg/kg.</i>						
1	133	94	96	93	88	69
2	175	100	101	91	92	52
3	133	106	107	87	93	65
4	130	104	102	92	87	66
5	150	91	94	85	80	55
Moyennes	144,2	99	100	89,6	88	61,4

Amiodarone 5 mg/kg.

1	171	91	94	88	70	51
2	320	89	92	89	82	28
3	145	67	70	90	64	63
4	165	97	100	90	86	53
5	170	86	90	81	72	44
6	160	96	98	87	85	55
Moyennes	188,5	87,7	90,7	87,5	76,5	49

Amiodarone 10 mg/kg.

1	386	80	84	77	65	20
2	150	100	102	79	81	53
3	210	100	106	81	86	34
4	223	95	99	78	77	35
5	200	93	95	73	69	36
Moyennes	233,8	93,6	97,2	77,6	75,6	35,6

I. — L'ADÉNOSINE.

L'effet coronarodilatateur de certaines substances a été attribué à la potentialisation de l'effet coronarodilatateur de l'adénosine (Bretschneider, 1962, 1966 ; Bretschneider et coll., 1963 ; Berne, 1963 ; Hashimoto et coll., 1964).

L'amiodarone ne développe aucun effet potentialisant de cet ordre, pour des doses de 1 à 10 mg/kg I.V., chez le chien anesthésié.

II. — L'ISOPROPYLNORADRÉNALINE.

Bretschneider et coll. ont suggéré le rôle, dans le mécanisme de certaines substances coronarodilatatrices, d'une « sympathine » spécifique des vaisseaux coronaires, libérée par l'adénosine au niveau du myocarde et qui stimulerait les récepteurs adrénergiques β . Il pourrait s'agir de l'isopropylnoradrénaline, qui provoque une augmentation du débit coronaire (Hirche, 1966 ; Lambie et coll., 1966). Toutefois, Hirche pense que la régulation métabolique de la circulation coronaire fonctionne indépendamment de l'innervation sympathique, à caractère β des vaisseaux coronaires, parce que les agents bloquants des récepteurs β ne modifient pas l'effet coronarodilatateur de l'adénosine, alors qu'ils neutralisent celui de l'isopropylnoradrénaline.

Dans les six essais réalisés aux doses de 5 à 10 mg par kg I.V., l'amiodarone ne modifie pas l'accroissement du débit artériel coronaire provoqué par l'injection I.V. de 0,001 et 0,002 mg/kg d'isopropylnoradrénaline chez le chien anesthésié.

Dans le même ordre d'idées, le blocage des récepteurs β , réalisé par l'injection I.V. de 1 à 2 mg/kg de propranolol (Black et coll., 1964), ne modifie pas l'accroissement du débit coronaire par l'amiodarone chez quatre chiens chloralosés. Le propranolol, par lui-même, réduit le débit artériel coronaire d'une manière importante et prolongée, fait qui corrobore les observations de Parratt et Grayson (1966).

III. — LA BRADYKININE.

Le système vasculaire coronaire est particulièrement sensible à l'effet dilatateur de la bradykinine (Parratt et Grayson, 1963 ; Parratt, 1964). Celle-ci est en effet la plus active des substances coronarodilatatrices connues (Antonio et Rocha E Silva, 1962), de 50 à 100 fois plus que l'adénosine (Scholtholt et coll., 1965). Parratt (1964) et Lochner (1966) ont suggéré que la bradykinine serait un effecteur endogène essentiel à la régulation automatique de la circulation artérielle coronaire.

L'étude de l'interférence éventuelle entre l'amiodarone et la bradykinine a porté principalement sur les effets : coronarodilatateurs, vasodilatateurs périphériques et hypotenseur de cette dernière.

L'effet potentialisant de l'amiodarone vis-à-vis de l'augmentation du débit artériel coronaire provoquée par la bradykinine a été examiné chez sept chiens chloralosés d'un poids de 18 à 26 kilos.

Chez cinq chiens, le protocole expérimental a été le suivant : la dose de 0,001 mg/kg de bradykinine est injectée en I.V. au début de l'essai, puis réinjectée à deux reprises, c'est-à-dire après 5 puis 10 mg/kg I.V. d'amiodarone, les moments choisis étant ceux où le débit artériel coronaire, accru du fait de l'amiodarone, a regagné ses valeurs de départ.

Afin de quantifier l'effet potentialisant de l'amiodarone vis-à-vis de la bradykinine, les auteurs ont calculé, pour chaque animal, l'augmentation globale du débit artériel coronaire, considérée sous l'angle de son importance et de sa durée conjuguées. Les valeurs moyennes ont ensuite été établies pour les cinq animaux.

On constate que l'effet de la bradykinine est respectivement 7 et 12 fois plus important après 5 et 10 mg d'amiodarone et que la potentialisation porte davantage sur la durée de l'effet que sur son intensité.

La potentialisation de l'effet coronarodilatateur de la bradykinine par l'amiodarone peut prendre un autre aspect. Chez l'un des cinq animaux, la dose de 0,00001 mg/kg de bradykinine, inactive par elle-même, devient active après 10 mg/kg d'amiodarone, le débit coronaire s'accroissant dans

les 20 secondes de 60 % et ne regagnant sa valeur initiale qu'après 90 secondes. Chez deux autres chiens, l'augmentation du débit artériel coronaire induite par la dose de 0,0005 mg/kg de bradykinine est supérieure à celle qui apparaît pour la dose de 0,0025 mg/kg injectée avant 5 mg/kg d'amiodarone ; la potentialisation est donc chez ces animaux au moins de 5 fois.

Pour étudier l'effet vasodilatateur périphérique de la bradykinine, le débit sanguin artériel fémoral a été mesuré chez deux chiens chloralosés, de 15 et 16 kg. La bradykinine a été injectée par voie intra-artérielle, en aval du microdébitmètre. L'augmentation passagère de débit provoquée par diverses doses n'est pas potentialisée par l'amiodarone à 5 et 10 mg/kg I.V.

Quant à l'effet hypotenseur de la bradykinine, celle-ci étant injectée en I.V. chez trois chiens chloralosés, pesant respectivement 13, 14 et 17,5 kg, il n'est pas modifié par l'amiodarone aux doses de 5 et 10 mg/kg I.V.

La conclusion de ces essais est que, parmi les trois effets cardiovasculaire de la bradykinine qui ont été examinés, seul l'effet vasodilatateur coronarien est potentialisé par l'amiodarone.

EFFETS METABOLIQUES

I. — MÉTABOLISME OXYDATIF.

Le myocarde utilise, pour ses oxydations, trois substrats prépondérants qui contribuent pour 90 % aux fournitures énergétiques : le glucose, le lactate et les acides gras libres. En cas de déficience en oxygène, seul le glucose peut encore fournir de l'énergie, le produit final de son métabolisme anaérobie étant le lactate. Cette particularité permet de déterminer aisément si le myocarde reçoit ou non suffisamment d'oxygène utilisable.

Par ailleurs, l'état d'oxydoréduction d'une cellule est essentiellement celui de ses mitochondries. Il se reflète dans le rapport des concentrations des dinucléotides réduits aux dinucléotides oxydés.

Comme ces substances ne diffusent pas dans le sang, et sont d'autre part difficiles à extraire et à doser, il est plus aisé de suivre quantitativement leurs variations au niveau de n'importe quel couple de substrats dont l'équilibre dépend directement de celui des dinucléotides. Le couple lactate/pyruvate présente l'avantage de diffuser suffisamment à travers les membranes cellulaires, et a donc été utilisé large-

ment comme indicateur d'oxydo-réduction (Gudbjarnason et Bing, 1962 ; Wendt et coll., 1962).

Normalement, le rapport lactate/pyruvate est identique dans le sang artériel et dans le sang veineux coronaire. Sous amiodarone, il augmente de 20 % dans le sang veineux par rapport à sa valeur dans le sang artériel (Broekhuysen et coll., 1967), indiquant une diminution du degré d'oxydation. Cette diminution, qui doit être mise en rapport avec celle de la consommation d'oxygène, peut avoir deux causes très différentes :

Soit être due à un appauvrissement de l'alimentation cellulaire en oxygène (par diminution de l'apport ou inhibition de l'utilisation) ;

Soit être due à une diminution de la dépense énergétique qui ralentit les chaînes respiratoires, ce qui s'observe quand « le cœur est mis en repos » (Keul et coll., 1964 et 1965 ; Gercken et Hurter, 1966).

La distinction entre ces deux possibilités s'établit facilement car le manque d'oxygène doit se traduire par l'installation de la glycolyse anaérobie qui produit un excès de lactate et par une diminution des réserves du myocarde tant en substrats qu'en dérivés phosphorylés énergétiques.

Or l'amiodarone ne détermine jamais la moindre production de lactate par le myocarde. Chez le chien, l'extraction par le cœur de l'ensemble lactate + pyruvate est légèrement supérieure sous amiodarone, ce qui indique bien qu'il n'y a pas de production (Broekhuysen et coll., 1967). Chez le rat, on observe les mêmes résultats sur le tissu myocardique lui-même. L'amiodarone n'induit donc pas de glycolyse anaérobie, et la preuve est ainsi faite que la cellule myocardique ne manque pas d'oxygène.

II. — RÉSERVES PHOSPHORYLÉES.

Toute l'énergie dont dispose le myocarde pour son activité contractile passe obligatoirement par la synthèse d'A.T.P. (Weber et Portzehl, 1952). Néanmoins, la concentration moyenne en A.T.P. varie très peu en fonction des conditions. Elle est maintenue constante grâce au contrôle qu'exerce par contre-réaction l'utilisation sur la synthèse.

Pool et coll. ont montré que sous hypoxie la concentration en A.T.P. ne se modifie pas, alors que le taux de phosphocréatine s'effondre. Quand on perfuse un cœur de lapin sans le moindre substrat, le taux d'A.T.P. ne diminue que de 32 % (mais l'ensemble des nucléotides diminue de 20 %), alors que celui de phosphocréatine tombe à 14 % de sa valeur normale (Gercken et Hurter, 1966).

Dans le cœur de rat traité au dinitrophénol, découplant des phosphorylations oxydatives, l'A.T.P. diminue de 7 %, la phosphocréatine de 46 % et le phosphate inorganique augmente de 55 % (Broeckhuysen et coll., 1967).

Sous amiodarone, on observe que le taux de phosphocréatine augmente aux dépens du phosphate inorganique

(le rapport :
$$\frac{\text{A.T.P.} + \text{phosphocréatine}}{\text{phosphate anorganique}}$$
 augmente de 20 à 40 % ; Broeckhuysen et coll., 1967).

Ces résultats permettent de penser que l'amiodarone provoque une « mise au repos » du cœur, un ralentissement de son métabolisme qui se traduit par une diminution de la consommation d'oxygène et un enrichissement en substances énergétiques (Keul et coll., 1964 ; Gercken et Hurter, 1966).

Le ralentissement de la chaîne respiratoire se traduit à son tour par une accumulation de nucléotides réduits, dont on observe l'effet sur l'augmentation du rapport lactate/pyruvate (Keul et coll., 1965).

III. — RÉSERVES DE SUBSTRATS MYOCARDIQUES.

Le muscle cardiaque contient toujours du glycogène. Celui-ci est constamment synthétisé et lysé ; il sert de réserve de glucose, tout comme la phosphocréatine sert de réserve à l'A.T.P. On doit s'attendre à ce que l'amiodarone augmente le taux de glycogène, puisque le cœur consomme moins de substrats sous son influence. L'expérience réalisée chez le rat montre qu'il en est bien ainsi. En effet, pendant une heure environ, après l'injection d'amiodarone, le glycogène myocardique augmente puis revient à la normale.

ANTAGONISME VIS-A-VIS DE CERTAINS EFFETS CARDIOVASCULAIRES ET METABOLIQUES DES CATECHOLAMINES

Charlier et coll. (1967) ont montré que, par l'ensemble de ses propriétés hémodynamiques, l'amiodarone assurait une amélioration du rendement coronarien et une augmentation de la réserve coronaire. De plus, les auteurs ont montré que l'amiodarone possédait aussi des propriétés frénatrices vis-à-vis des effets stimulants de l'adrénaline et de la noradrénaline sur la consommation en oxygène du muscle cardiaque.

Ce fait lui confère un intérêt théorique supplémentaire pour son application clinique au traitement de l'angine de poitrine. En effet, selon Raab et coll. (1962 et 1966), les facteurs déclenchants de la crise d'angor (effort, émotion, froid, stress, digestion, raréfaction en oxygène de l'air atmosphérique, etc.) augmenteraient les besoins en oxygène du myocarde par le truchement du système adrénergique, l'exercice physique, notamment, s'accompagnant d'une hausse importante du taux des catécholamines dans le sang.

Ces facteurs déclenchants de l'angor créeraient un état d'hypersympathicotonie aboutissant à la libération d'adrénaline à partir des surrénales et de noradrénaline à partir du myocarde, effectivement mise en évidence par Raab et coll. (1962) et par Richardson (1964).

Ces catécholamines ont, au niveau du muscle cardiaque, un effet métabolique spécifique qui est susceptible de provoquer une hypoxie dans les zones musculaires dont l'irrigation est devenue marginale. L'augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde qu'elles engendrent est excessive et en partie inutile, en ce sens qu'une fraction seulement de l'énergie oxydative est transformée en énergie mécanique.

A l'appui de l'hypothèse de Raab, considérée comme rationnelle par Case et Roven (1963), viennent certaines observations physiopathologiques indiquant qu'un état d'hyperactivité du système nerveux orthosympathique paraît bien être une des caractéristiques de l'angor. Ainsi, Elliot et Gorlin (1966) constatent que la crise d'angor est très souvent associée à une élévation brutale de la pression artérielle, par vasoconstriction généralisée due à une décharge sympathique. Ils montrent en outre que pendant la crise provoquée, le système vasculaire coronaire participe à cette constriction, car l'offre artérielle en oxygène au muscle cardiaque est réduite alors que ses besoins en oxygène sont accrus. Ces phénomènes sont d'ailleurs identiques à ceux que l'on observe au cours d'une perfusion I.V. de noradrénaline. L'ischémie myocardique est effectivement réalisée quand la réduction de la pression de perfusion coronaire, consécutive à la sténose vasculaire anatomique, est aggravée par l'existence d'une augmentation des besoins du myocarde en oxygène.

Ces faits amènent Richardson (1964) à considérer que, sur le plan clinique, les moyens thérapeutiques visant à diminuer cet état d'hypersympathicotonie apparaissent comme un traitement rationnel du syndrome angineux.

Dans cette optique, la raison des résultats extrêmement intéressants obtenus avec l'amiodarone dans le traitement à long terme de l'insuffisance coronarienne semble être, en

partie au moins, la conséquence d'une réduction des effets du tonus sympathique.

Comme l'indiquent les observations de Charlier et coll. (1967), l'antagonisme de l'amiodarone vis-à-vis de l'adrénaline et de la noradrénaline se manifeste non seulement vis-à-vis des catécholamines exogènes, mais aussi endogènes (stimulation du nerf splanchnique). De plus, il porte aussi bien sur leurs effets hypertensifs que sur leurs effets tachycardisants. Autrement dit, l'amiodarone réduit aussi bien des effets de type α que des effets de type β .

A l'appui de cette notion vient aussi le fait que l'amiodarone réduit, chez le chien anesthésié, la tachycardie provoquée par l'isopropylnoradrénaline.

Un fait particulièrement intéressant sur le plan thérapeutique est que les propriétés antagonistes de l'amiodarone vis-à-vis des effets α et β des catécholamines qui ont été examinés, s'exercent non seulement après injection I.V. mais également après administration par voie entérale, que ce soit en traitement aigu ou chronique, à des doses équivalentes ou doubles des doses recommandées en clinique humaine.

Le fait pour l'amiodarone de réduire par elle-même la consommation d'oxygène du myocarde et le tension-time-index corroborent les observations précédentes, montrant que cette substance diminue les besoins en oxygène du muscle cardiaque.

EFFETS PHARMACOLOGIQUES GENERAUX

En raison de l'intérêt thérapeutique potentiel des propriétés hémodynamiques du chlorhydrate d'amiodarone, l'étude des effets généraux a été élargie et précisée, notamment par Baudine et coll. en 1967.

Les auteurs ont successivement étudié ces effets au niveau des systèmes circulatoire, respiratoire et d'excrétion urinaire, ainsi que du système autonome adrénergique.

Les effets de l'amiodarone sur la crase sanguine et vis-à-vis de certaines agressions pharmacologiques telles qu'agents nociceptifs, phlogistiques et l'histamine, ont aussi été étudiés.

I. — EFFETS SUR LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE.

a) *Force de la contraction cardiaque.*

Chez le chien chloralosé, vagotomisé et ventilé artificiellement, l'amiodarone, au rythme d'une injection I.V. de

3 mg/kg toutes les 10 minutes, ne modifie pratiquement ni la force de contraction cardiaque, ni la pression artérielle, pour une dose globale moyenne de 12 à 15 mg/kg. Sous une dose supérieure, la force de contraction commence à se réduire modérément et progressivement, de telle sorte qu'elle diminue de 20 % pour la dose totale de 21 mg/kg et de 32 % pour la dose de 39 mg/kg.

b) *Fréquence cardiaque.*

L'amiodarone est administrée au chien chloralosé en perfusion I.V. continue et la fréquence est calculée directement sur l'E.C.G.

Au rythme de 0,3 mg/kg/mn, la fréquence cardiaque ne se modifie pas pour une dose globale qui va, selon les animaux, de 10 à 25 mg/kg. Pour une dose supérieure la fréquence se réduit progressivement (jusqu'à 27 pour une dose de 84 mg/kg).

Pour préciser le type de cette bradycardie, la constante systolo-diastolique a été calculée (selon Lian et Vilenski, 1957) en enregistrant l'E.C.G. du chien anesthésié, en D2, et à grande vitesse.

Après l'injection I.V. de 10 mg/kg d'amiodarone, la fréquence cardiaque passe de 138 à 97 systoles/mn. Le rythme reste sinusal sans dissociation sino-auriculaire et sans échappement ventriculaire. L'allongement du temps de révolution cardiaque porte essentiellement sur la diastole. Le temps de conduction PQ demeure inchangé, de même que la constante systolo-diastolique.

Cet effet bradycardisant de l'amiodarone ne relève pas d'un mécanisme parasympathico-mimétique, car il ne disparaît pas après atropinisation.

c) *Morphologie de l'électrocardiogramme.*

L'Amiodarone étant administré en perfusion I.V. continue à la dose de 0,3 mg/kg/mn, le rythme reste sinusal lorsque le ralentissement de la fréquence cardiaque survient, et même quand la bradycardie est très prononcée. Ce n'est qu'à la phase prémortelle, soit après une dose globale moyenne allant, selon les animaux, de 80 à 130 mg/kg, que surviennent des extra-systoles de type ventriculaire sur un fond de bradycardie sinusale importante.

d) *Réflexes sino-carotidiens d'homéostasie de la pression artérielle.*

Le comportement de la régulation réflexe sino-carotidienne de la pression artérielle est examiné chez le chien chloralosé et privé de ses troncs vago-dépresseurs. On enregistre la pression artérielle fémorale et on occlut temporairement les deux carotides primitives.

L'amiodarone amoindrit dans tous les cas la réaction hypertensive somatique, l'importance et la durée du phénomène varient selon les animaux, les doses administrées et le rythme d'injection.

e) *Centre vasomoteur.*

Chez le chat anesthésié au dial, la réponse hypertensive n'est pas modifiée par des doses de 1 à 5 mg/kg I.V., ce qui indique qu'il n'y a pas de dépression du centre vasomoteur.

f) *Catécholamines.*

Chez le chien chloralosé et vagotomisé, l'amiodarone I.V. réduit l'effet hypertenseur de l'adrénaline et de la noradrénaline injectées en I.V. Modéré pour la dose de 3 mg/kg, cet amoindrissement est net aux doses de 5 à 10 mg/kg. Le phénomène est réversible dans l'heure.

A la dose globale de 20 mg/kg I.V. l'amiodarone réduit la tachycardie induite par l'isopropylnoradrénaline.

En conclusion, l'amiodarone ne possède ni effet adrénér-
gique, ni effet sympathicomimétique. Elle développe au con-
traire des propriétés antiadrénergiques chez le chien et le
chat.

g) *Vasomotricités régionales.*

L'amiodarone possède une affinité pour les vaisseaux co-
ronaires par rapport aux vaisseaux périphériques. Les au-
teurs ont étendu cette étude en examinant le comportement
de la vasomotricité au niveau de différents organes : foie,
rate, rein et intestin, le débit sanguin étant mesuré au niveau
des artères hépatique, splénique, rénale et mésentérique supé-
rieure.

L'amiodarone, injectée en I.V. aux doses de 10 mg/kg
chez 18 chiens, n'a pas modifié la vasomotricité au niveau
de ces quatre organes, contrairement à la circulation coro-
naire.

II. — EFFETS SUR LA RESPIRATION.

Chez le chien chloralosé dont la respiration est enregis-
trée à l'aide d'un pneumographe thoraco-abdominal, l'injec-
tion I.V. d'amiodarone aux doses de 3,5 et 10 mg/kg entraîne
une légère stimulation respiratoire, vraisemblablement d'ori-
gine réflexe, en réponse à l'hypotension modérée.

III. — EFFETS SUR LA DIURÈSE.

Le débit urinaire du chien chloralosé ne varie pas sous
injection I.V. de 1, 2, 3, 4 et 5 mg/kg d'amiodarone.

L'effet du produit a aussi été étudié chez le rat, préalablement mis en surcharge saline ou aqueuse.

Les données recueillies indiquent que la diurèse ne se modifie pas significativement.

IV. — EFFETS SUR LA THERMOGÈNESE.

Chez 20 lapins, non anesthésiés, la température rectale a été enregistrée d'une manière permanente pendant 8 heures, à l'aide d'un thermomètre électrique du type Ellab. A la dose de 10 mg/kg I.V., l'amiodarone ne provoque pas de modification de la température corporelle.

On arrive à la même conclusion chez le chien non anesthésié ou anesthésié soit au chloralose, soit au nembutal, et après une dose unique de 30 mg/kg I.V.

V. — EFFETS SUR LA CRASE SANGUINE.

Chez le lapin normal, l'amiodarone ne modifie ni le taux de prothrombine, ni le temps de coagulation à la dose de 50 mg/kg i.g. injectée en I.V. aux doses de 1,2 et 5 mg/kg, l'amiodarone ne modifie significativement ni le temps de coagulation, ni la résistance à l'héparine, ni le temps de prothrombine.

L'hémolyse du sang humain commence à partir de 280 mg par litre de sang.

VI. — EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.

Aux doses de 25 à 50 mg/kg i.g., l'amiodarone ne modifie pas l'activité motrice de la souris et du rat (Dews P. et Boissier et coll.).

Elle ne possède ni effet hypnotique propre, ni effet potentialisant de la narcose barbiturique, aux doses de 50 à 100 mg/kg i.g.

L'amiodarone est dénuée d'effet antagoniste vis-à-vis de l'amphétamine, car, aux doses de 25 à 50 mg/kg i.g., elle n'en modifie ni les propriétés stimulantes motrices (Frommel et coll.), ni la toxicité de groupe chez la souris (Burn J.M. et Hobbs R.).

Chez la souris, l'amiodarone, aux doses de 25 à 50 mg/kg i.g. ne développe aucun effet antagoniste vis-à-vis d'agents convulsivants tels que le cardiazol (Swinyard et coll.), l'électrochoc (Toman J.E.P. et coll.) et la trémorine (Everett et coll.).

Par la méthode de Moerman, l'amiodarone ne modifie

pas l'activité cholinestérasique érythrocytaire (cholinestérasiques vraies) ou plasmatiques (pseudo-cholinestérasiques) à la dose de 10 mg/kg I.V. chez le chien anesthésié au nembutal.

Aux doses de 25 et 50 mg/kg i.g., l'amiodarone ne perturbe pas le comportement d'agressivité du rat vis-à-vis de la souris (Karli).

L'amiodarone aux doses de 5 à 10 mg/kg I.V. n'induit pas de modification de l'électrogenèse corticale du lapin à l'état de veille, soit spontanément, soit après stimulation de la fonction réticulée (Monnier M. et Gangloff H.).

VII. — EFFETS GÉNÉRAUX.

L'effet analgésique de l'amiodarone a été examiné chez le rat par la méthode du rectodolorimètre (Charlier, Marcovici et coll., 1962) et chez la souris par la technique à la phénylbenzoquinone (Blumberg et coll., 1965).

Ni chez le rat à la dose de 50 mg/kg i.p., ni chez la souris aux doses de 100 mg/kg en S.c. et de 500 mg/kg i.g., les auteurs n'ont pu mettre d'effet analgésique en évidence.

L'effet anti-inflammatoire a été recherché par la méthode de l'œdème de la patte du rat, après injection intraplantaire de carragénine (Winter et coll., 1962), de formol et de sérotonine. On peut conclure que l'amiodarone est dépourvue d'action anti-inflammatoire aux doses de 100 et 500 mg/kg en i.f.

L'amiodarone ne possède pas non plus de propriétés anti-histaminiques chez le cobaye (Mc Keon, 1963).

Les effets myolytiques viscéraux de l'amiodarone sont faibles. Sur l'intestin de cobaye immergé dans un bain de 50 ml de liquide de Tyrode ce n'est qu'à des doses importantes, de l'ordre de 5 à 10 mg, que l'amiodarone exerce une très faible action antispasmodique vis-à-vis de différents agents spasmogènes : histamine, acétylcholine, angiotensine, chlorure de baryum et sérotonine. Au niveau des bronches dont le calibre est enregistré chez le cobaye anesthésié par la technique de pneumographie volumétrique (Charlier et Vandersmissen, 1954), l'amiodarone aux doses de 5 à 10 mg/kg I.V. ne modifie pas le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine, l'histamine et la sérotonine. Par contre, elle potentialise l'effet bronchospastique de la bradykinine.

VIII. — TOXICITÉ.

1° Aiguë :

Pour la souris : par voie intrapéritonéale, la DL 50 est de 450 mg/kg.

Pour le rat : par voie intraveineuse, la DL 50 est de 135 mg/kg.

2° *Exploratrice* (3 semaines) :

Chez le rat, par voie intragastrique :

DL 0 pour 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg ;

DL 5 pour 450 mg/kg ;

DL 40 pour 600 mg/kg.

3° *Chronique* :

Chez le rat, per os, pendant 12 mois, les doses journalières de 50, 100 et 200 mg/kg n'ont provoqué ni mortalité ni déficit pondéral ni modification des constantes biologiques.

Chez le chien, pendant 9 mois, des doses journalières de 30 et 60 mg n'ont entraîné aucune modification de la croissance pondérale, ni des constantes biologiques. L'examen histopathologique ne révèle aucune altération morphologique des principaux parenchymes nobles.

IX. — TÉRATOGENÈSE.

Administrée au rat albinos, à la souris et au lapin pendant les 15 premiers jours de la gestation, à la dose de 100 mg/kg, l'amiodarone n'affecte pas la fécondité.

Les fœtus n'ont présenté ni malformation externe, ni anomalie macroscopique ou submicroscopique, ni modification du squelette.

EN CONCLUSION

Du point de vue pharmacologique, et d'après les nombreux travaux effectués, l'*amiodarone* :

1° Provoque un allègement du travail cardiaque par diminution importante des résistances coronaires et augmentation notable du débit coronaire, sans que le débit cardiaque en soit modifié ;

2° Réduit la consommation d'oxygène par le myocarde ;

3° Augmente ses réserves énergétiques ;

4° S'oppose au gaspillage provoqué par les catécholamines, par ses effets adrénofreinateurs.

Etude clinique

Nous avons traité par le chlorhydrate d'amiodarone 50 patients, examinés soit en consultation de cardiologie, soit en service hospitalier. Il s'agit exclusivement de malades atteints d'angor vrai, d'effort ou spontané, confirmé par l'existence d'au moins deux des éléments suivants :

- existence de douleurs caractéristiques ;
- cessation rapide de celles-ci à la prise de nitroglycérine ;
- présence de signes électrocardiographiques.

Sur ces 50 malades, on dénombre 41 hommes et 9 femmes. Leur âge varie entre 31 et 75 ans, soit une moyenne de 56,5 ans pour les hommes et de 64,5 ans pour les femmes.

La répartition par décade est la suivante :

- moins de 40 ans : 2.
- de 41 à 50 ans : 9.
- de 51 à 60 ans : 20.
- de 61 à 70 ans : 15.
- plus de 71 ans : 4.

Cliniquement, il s'agit de 32 insuffisances coronariennes sans nécrose par opposition aux 18 autres, séquelles d'infarctus. Par ailleurs, sur le plan cardiovasculaire, on dénombre : 14 hypertendus, 5 valvulopathes, 7 arythmiques, 6 insuffisants cardiaques et 6 artéritiques.

Sur le plan électrocardiographique, on a constaté avant le traitement : 8 tracés normaux, 29 présentent des signes d'ischémie et 12 des signes d'ischémie-lésion, il existait également une nécrose récente. Nous n'avons pas pris en considération les signes de nécrose ancienne.

MODALITES D'UTILISATION

1° MÉTHODES :

La majorité de nos observations concerne des malades, qui avaient été traités antérieurement par la plupart des médications antiangineuses connues à ce jour, avec des résultats plutôt décevants.

A l'heure actuelle, aucune méthode d'évaluation de l'efficacité d'une médication antiangineuse n'est absolument satisfaisante (Charlier, 1962). C'est pourquoi nous avons adopté l'étude directe, avec interrogatoire approfondi portant essentiellement sur la fréquence et l'intensité des crises ainsi que la consommation de trinitrine. Des contrôles électrocardiographiques ont été régulièrement pratiqués.

2° POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION :

L'amiodarone a été administrée par voie orale à la dose de 600 mg, soit 3 comprimés par jour, répartis en 3 prises. Dans les très bons résultats et après quelques semaines, nous avons souvent réduit la posologie à 400 mg, soit 2 comprimés.

Le traitement a été effectué de façon continue, sa durée ayant été extrêmement variable, selon les cas et les résultats.

3° MÉDICATIONS ASSOCIÉES :

Si nous avons supprimé tous antiangineux, nous avons, bien entendu, maintenu toutes les autres médications nécessitées par l'atteinte coronarienne elle-même, c'est-à-dire les anticoagulants et la trinitrine en cas de crise, ou par l'état cardiaque ou artériel accompagnant l'insuffisance coronarienne, c'est-à-dire le plus souvent : tonicardiaques, diurétiques et hypotenseurs

ABREVIATIONS COURANTES
EMPLOYEES DANS CE TRAVAIL

H.V.G. :	hypertrophie ventriculaire gauche.
H.A.G. :	hypertrophie auriculaire gauche.
H.V.D. :	hypertrophie ventriculaire droite.
H.A.D. :	hypertrophie auriculaire droite.
I.C. :	insuffisance cardiaque.
O.A.P. :	œdème aigu du poumon.
R.M. :	rétrécissement mitral.
I.M. :	insuffisance mitrale.
R.A. :	rétrécissement aortique.
I.A. :	insuffisance aortique.
H.T.A. :	hypertension artérielle.
E.C.G. :	électrocardiogramme.
B.B.G. :	bloc de la branche gauche.
B.B.D. :	bloc de la branche droite.
F.O. :	fond d'œil (examen du).
I.M.A.O. :	inhibiteur de la monoaminoxydase.
B.P.C. :	bronchopneumopathie chronique.
T.A. :	tension artérielle.

EXPOSE DES OBSERVATIONS

Observation n° 1.

Monsieur D. la V..., 60 ans

Ce malade obèse (96 kg pour 1,65 m) fait en 1967 un infarctus postéro-diaphragmatique compliqué quelque temps après d'un syndrome épaule-main.

Trois mois après s'installe un syndrome angineux d'effort typique, dont les douleurs cèdent bien à l'arrêt ou à la prise de nitroglycérine.

— L'examen est normal, la T.A. est à 19/10.

— L'E.C.G. montre, outre les signes de nécrose postéro-inférieure, une ischémie latérale.

— A la scopie, on note une H.V.G. modérée et une aorte très déroulée.

Traitement : régime désodé, anticoagulants, dérivés nitrés retard et carbocromène.

Dans les mois suivants, il ya recrudescence des manifestations angineuses qui apparaissent également au repos. On remplace les antiangineux par l'amiodarone (600 mg/jour) et on est étonné de constater la disparition complète de l'angor au bout de trois jours. Quinze jours plus tard, ce malade indiscipliné et intempérant se livre à des efforts très importants qui entraînent à 3 ou 4 reprises des douleurs intenses (bien calmées par la natirose).

Il est vu en urgence deux jours plus tard pour une crise de sub-O.A.P. L'E.C.G. est sans changement. On rajoute au traitement : digitaliques, diurétiques et repos.

On constate alors une nette amélioration de l'I.V.G., il n'y a plus de douleurs coronariennes.

Un mois plus tard, après la reprise d'une activité quasi normale, l'amélioration se maintient parfaitement, d'autant plus que le malade maigrit enfin de quelques kilos.

Six mois plus tard (c'est-à-dire après neuf mois de traitement continu par l'amiodarone), le malade se plaint de troubles digestifs à type de brûlures et nausées. Un examen radiologique de l'estomac ne montre rien d'anormal.

On arrête l'amiodarone et les troubles digestifs disparaissent. La reprise une semaine après, à posologie réduite (400 mg), ramène les douleurs.

L'amiodarone est alors arrêté, sans être remplacé. Nous avons pu constater alors la prolongation de son effet bénéfique de l'ordre d'un mois chez ce malade.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne en période d'aggravation.

Effet rapide et prolongé.

Malheureusement, troubles digestifs importants obligeant à l'arrêt de la thérapeutique.

Observation n° 2.

Monsieur R..., 58 ans

Chez cet hypertendu connu depuis trois ans, apparaissent en 1967 des douleurs angineuses d'effort cédant à la trinitrine ou à l'arrêt de la marche en trois minutes.

Nous le voyons pour la première fois en 1968 alors que ses crises sont de plus en plus fréquentes et déclenchées par des efforts de moins en moins importants.

— A l'examen on découvre un petit souffle systolique de pointe. T.A. : 22/12.

— A l'E.C.G. : H.V.G. nette, ischémie antéro-latérale.

— Scopie : cœur étalé avec discrète H.V.G.

Un traitement par des dérivés nitrés-retard n'apporte que peu d'amélioration d'abord, puis le syndrome d'effort reprend avec la même intensité qu'auparavant.

On prescrit alors l'amiodarone (600 mg/j) et dès le 4^e jour il y a cessation quasi complète des douleurs.

Au bout de trois semaines, on diminue la posologie à 400 mg par jour (2 comprimés), et on constate une reprise de l'angor d'effort et même quelques crises de décubitus.

Le retour à 600 mg ramène une amélioration moins complète. L'E.C.G. n'a pas varié.

Un mois après, il y a toujours disparition des douleurs de décubitus mais persistance de quelques crises à l'effort.

E.C.G. : régression de l'ischémie sous-endocardique antéro-latérale.

Conclusion :

Résultat moyen sur une insuffisance coronarienne en période d'aggravation.

Il y a une amélioration électrique.

Excellente tolérance après six mois de traitement.

Observation n° 3.

Monsieur F..., 57 ans

Antécédents : Lithiase biliaire entraînant de fréquentes coliques hépatiques. Grand fumeur.

Clinique : en mai 1968, le malade fait une crise douloureuse thoracique médiane, constrictive, à l'occasion d'un effort important.

Dans les jours suivants, existence de crises douloureuses spontanées nocturnes, mal calmées par la trinitrine, prescrite alors par son médecin.

Nous le voyons donc en consultation :

— L'examen est strictement normal. La T.A. est à 18/10. Pouls : 74.

— A l'E.C.G. : léger décalage de ST dans les précordiales gauches.

— A la scopie : la silhouette cardiaque est normale mais on note une aorte déroulée.

Le traitement prescrit à ce moment est : anticoagulants, dérivés nitrés-retard.

Un mois plus tard : après une amélioration transitoire les crises nocturnes deviennent subintrantes. A l'E.C.G. : négativation de T en VL.

Quatre mois plus tard : après avoir essayé pratiquement tous les antiangineux de la pharmacopée actuelle et devant leur efficacité toute relative, on prescrit alors l'amiodarone à la dose de 600 mg/jour.

Dix jours après, le malade constate une nette diminution des crises de décubitus (il n'y a jamais eu de douleurs d'effort, mise à part la crise initiale).

Deux mois plus tard : il n'existe plus que quelques petites crises

sporadiques à minima, ne nécessitant pas la prise de trinitrine. L'E.C.G. s'est normalisé.

Ce malade est maintenant en traitement depuis près d'un an. Les douleurs n'existent pratiquement plus, les différents E.C.G. pratiqués ont tous été normaux.

Conclusion :

Très bon résultat.

Normalisation électrique.

Bonne tolérance.

Observation n° 4.

Madame R..., 57 ans

Cette malade obèse et hypertendue (19-12) depuis plusieurs années consulte la première fois en janvier 1967 pour essoufflement et douleurs thoraciques à type de constriction, ne survenant pas à l'effort.

A l'auscultation, on note un souffle systolique d'I.M. fonctionnelle, une arythmie complète, la T.A. à 19/12, pouls : 85.

La scopie montre : H.V.G. avec un certain degré de stase vasculaire.

A l'E.C.G. il existe une arythmie complète, une H.V.G. et une ischémie sous-endocardique latérale.

Le F.O. est au stade I-II.

Le traitement comporte : régime désodé, diurétiques, tonicardiaques, hypotenseurs, eupnéiques, natirose en cas de douleurs, pas d'anticoagulant.

La malade n'est revue qu'en juin 1968.

Il y a persistance de la dyspnée mais il s'est installé un syndrome angineux net et typique.

L'E.C.G. montre toujours l'arythmie complète avec quelques extrasystoles ventriculaires, une H.V.G. modérée, la persistance d'une ischémie sous-endocardique latérale.

Derrière l'écran : H.V.G. importante avec saillie antérieure des cavités droites.

On ajoute aux traitements précédents des « coronarodilatateurs ».

La malade revient en septembre 1968.

Après une diminution passagère et très incomplète des douleurs, celles-ci ont repris pour des efforts moins intenses. La consommation de trinitrine a doublé.

On prescrit alors le L 3428 à la dose de 3 comprimés par jour.

En 15 jours le syndrome angineux d'effort a complètement disparu et 3 mois après il ne persiste que l'essoufflement.

L'E.C.G. est inchangé.

La malade a présenté quelques céphalées qu'elle avait attribuées au produit, mais à la cessation il y a persistance des céphalées qui ne semblaient donc pas dues à l'amiodarone.

Conclusion :

Très bon résultat sur H.V.G. par H.T.A.

Excellente tolérance.

Observation n° 5.

Monsieur D..., 63 ans

Chez ce malade, obèse et grand fumeur, qui ne se plaignait jusque-là

que d'une légère dyspnée d'effort et de quelques crises de palpitations nocturnes, apparaissent brutalement en août 1968 des douleurs constrictives rétrosternales et épigastriques survenant à la marche et cédant à l'arrêt de celle-ci. Quelques jours plus tard, ces douleurs s'accompagnent d'irradiations dans les deux bras et à l'omoplate gauche.

Un traitement à base de dérivés nitrés retard est prescrit par son médecin. Malgré cela les crises augmentent et il se produit même des manifestations nocturnes à cinq reprises, ce qui motive son hospitalisation.

— A l'examen : les bruits du cœur sont assourdis, pas de souffle. T.A. : 16/9. Pouls : 80.

— E.C.G. : ischémie sous-épicaudique en D1, VL et de V1 à V4.

— Scopia : normale.

On prescrit anticoagulants et amiodarone 600 mg par jour pendant 15 jours, puis 400 mg par jour.

Il y a disparition des douleurs de décubitus dès le 2^e jour. Quelques jours après le malade est désalilé ; il n'a pas de manifestations angineuses pour une distance bien plus longue que celle qui entraînait des douleurs auparavant.

Cependant M. D... est réhospitalisé trois semaines plus tard pour une douleur thoracique apparue brutalement au repos, irradiant dans le bras gauche, calmée par la trinitrine.

— A l'E.C.G. : lésion sous-endocardique en V3-V4.

— Scopia : normale.

— Les transaminases sont à 42 unités.

— Le taux de prothrombine à 28 %.

La posologie de l'amiodarone est remontée à 3 comprimés par jour.

Un mois plus tard : il n'existe plus aucune douleur angineuse. A l'E.C.G. cependant on note la réapparition des signes d'ischémie sous-épicaudique latérale qui avait nettement régressé à l'E.C.G. précédent.

Deux mois après, le malade n'accuse toujours plus de symptomatologie fonctionnelle. La T.A. est à 14,5-8. Le pouls est à 80.

— Scopia : sans changement.

— E.C.G. : régression des signes d'ischémie qui apparaissent donc labiles d'un tracé à l'autre.

Six mois plus tard (soit 10 mois après la première hospitalisation), le malade a repris une activité sub-normale. Il n'a eu que quelques gênes thoraciques à minima et pour des efforts importants.

L'examen est toujours normal sur le plan stéthacoustique et radiologique.

— A l'E.C.G., on ne retrouve qu'une ébauche de bifidité de T en V3 et V4.

Conclusion :

Très bon résultat sur une insuffisance coronarienne en période d'aggravation.

Labilité des signes électriques, sans parallélisme avec la symptomatologie fonctionnelle.

Enfin, après 10 mois de prescription continue à 600 mg et 400 mg, la tolérance a toujours été parfaite.

Observation n°6.

Madame L..., 60 ans

Antécédents : hystérectomie en 1959, dystonie neuro-végétative (ménopause orageuse), obésité.

Clinique : depuis un an (1967), syndrome angineux d'effort typique. Calmé par la natirose en 1 mn.

— L'examen est normal. T.A. 16/8. Pouls : 87.

— L'E.C.G. : ischémie-lésion de V4 à V6.

— Scopie : cœur de volume normal.

Devant l'inefficacité relative des dérivés nitrés retard prescrits jusqu'alors, on essaie l'amiodarone à la dose de 3 comprimés par jour. En quelques jours on note la disparition des crises nocturnes ainsi qu'une nette diminution des douleurs d'effort qui persistent cependant.

Deux mois plus tard, l'amélioration du syndrome d'effort s'est encore accentuée, le tracé E.C.G. s'est normalisé.

Six mois après, disparition presque totale des crises d'effort. A la montée de l'escalier, essoufflement mais plus de douleurs (la consommation de natirose a très nettement diminué). Le pouls est à 72 (nette diminution), mais la T.A. se maintient : 15/8.

Conclusion :

Bon résultat obtenu par l'amiodarone.

Normalisation électrique.

Excellente tolérance pendant près de 10 mois de prescription continue.

Observation n° 7.

Monsieur M..., 58 ans

Antécédents : tuberculose pulmonaire (pneumothorax thérapeutique de 1930 à 1945), lithiase rénale, bronchite chronique depuis 20 ans.

Clinique : depuis 1966, existence de douleurs thoraciques survenant à la marche, constrictives, irradiant dans le bras gauche et le dos.

Le malade, très anxieux, est vu en consultation pour la première fois en août 1968 : l'examen est normal, ainsi que l'E.C.G. ; à la scopie, légère H.V.D.

Etant donné l'échec relatif des médications absorbées depuis deux ans, on prescrit l'amiodarone (3 comprimés par jour).

Les douleurs sont calmées en une semaine.

Le malade a été revu à plusieurs reprises depuis et depuis un an il n'existe absolument plus aucune manifestation angineuse. Les différents E.C.G. pratiqués ont tous été normaux.

Conclusion :

Très bon résultat sur une insuffisance coronarienne relativement ancienne et rebelle aux thérapeutiques.

Excellente tolérance.

Observation n° 8.

Monsieur B..., 62 ans

Antécédents : R.A.A., tabagisme, obésité.

En 1962, début d'un syndrome angineux d'effort caractéristique.

— A l'examen : petite I.M. T.A. : 13/8. Pouls : 80.

— E.C.G. normal.

— Scopie : cœur de volume normal.

En 1965, infarctus postéro-inférieur + ischémie latérale à l'E.C.G.

En 1966, persistance d'un syndrome d'effort malgré le traitement : anticoagulants, I.M.A.O.

Janvier 1968 : légère diminution des manifestations douloureuses à l'effort, mais apparition d'une dyspnée avec signes radiologiques et électriques d'H.V.G. modérée.

On supprime les I.M.A.O. et on ajoute des digitaliques et coronarodilatateurs.

Août 1968 : devant la persistance de l'angor on prescrit l'amiodarone (600 mg par jour). Dès le 4^e jour disparition totale des douleurs à la marche.

Cette amélioration cependant n'est plus totale, à la reprise d'une activité quasi normale, mais alors qu'il existe des douleurs, bien moins fréquentes qu'auparavant, il y a régression quasi complète des signes d'ischémie.

Au bout de huit mois de traitement continu, le malade se plaint de diarrhée, qui semble bien imputable à l'amiodarone.

L'amélioration, quoique nette, est incomplète.

Conclusion :

Résultat moyen chez une insuffisance coronarienne ancienne, n'ayant réagi à aucun traitement.

Légère intolérance digestive.

Régression des signes électriques.

Observation n° 9.

Monsieur G..., 65 ans

Chez ce malade, grand fumeur et grand anxieux, débute en 1959 un syndrome d'effort typique.

Un an plus tard, à la suite d'une crise douloureuse thoracique hyperalgique avec chute tensionnelle, on découvre à l'E.C.G. une nécrose latérale haute.

Six mois après, reprise des douleurs d'effort au travail ou à la marche en côte.

Le malade change d'activité et tout va bien jusqu'en 1965, époque à laquelle réapparaissent des manifestations angineuses d'effort.

— L'examen est normal. T.A. 14/8.

— E.C.G. : séquelle de l'infarctus, avec persistance d'une légère ischémie sous-épicaudique latérale.

— Scopie : crosse aortique déroulée.

En 1966, augmentation du syndrome d'effort qui semble rebelle à tout traitement.

— A l'E.C.G., les signes d'ischémie sont majorés.

— On note l'apparition d'un érythème induré de Bazin.

Août 1968 : les manifestations fonctionnelles ont peu changé ainsi que l'E.C.G.

L'amiodarone est alors prescrit en remplacement d'un impressionnant cocktail d'antiangineux.

On note avec surprise la disparition totale des douleurs, compte tenu d'efforts modérés, vivement conseillés au malade.

Trois mois après, l'examen est normal.

Il n'y a toujours aucune douleur malgré une activité redevenue presque normale.

A l'E.C.G., nette régression des signes d'ischémie.

Conclusion :

Excellent résultat fonctionnel et régression électrique chez une insuffisance coronarienne ancienne et rebelle à tout traitement.

Excellente tolérance.

Observation n° 10.

Monsieur B..., 61 ans

Ce malade, obèse et fumeur, a fait un infarctus antéro-septal en 1960.

Nous le voyons pour la première fois en novembre 1967 alors qu'il semble exister depuis 3 à 4 ans un angor d'effort assez difficile à isoler au milieu de troubles digestifs et d'un cortège fonctionnel enrichi par l'état dépressif.

— L'examen met en évidence un souffle systolique net irradiant dans l'aisselle. T.A. à 13/9.

— A l'E.C.G. : image-séquelle de la nécrose ancienne, avec ischémie latérale. H.V.G. nette.

— La scopie confirme l'H.V.G. Il existe également une légère dilatation de l'O.G.

Un examen radiographique de l'estomac est normal (en particulier pas de hernie hiatale).

Le malade est revu trois mois plus tard, alors qu'il existe désormais un syndrome d'effort bien typique, ainsi que des douleurs de décubitus.

Scopie et E.C.G. sont sans changement.

L'amiodarone est prescrit à la dose de 600 mg/jour.

En une semaine il y a régression totale des douleurs de décubitus et amélioration importante quoique incomplète de l'angor d'effort.

Trois mois plus tard, l'amélioration persiste. L'E.C.G. reste inchangé.

Conclusion :

Bon résultat sur une insuffisance coronarienne ancienne et en période d'aggravation.

Tolérance parfaite après trois mois de traitement.

Pas d'amélioration électrique.

Observation n° 11.

Monsieur M..., 60 ans

Antécédents : bronchite chronique, goutte, obésité ++.

Clinique : en septembre 1968, début d'un syndrome angineux d'effort puis, rapidement, de décubitus. Les douleurs sont pluri-quotidiennes, avec irradiations dans le bras gauche, malgré une activité presque nulle.

Ce malade est vu en urgence un mois après pour une crise hyperalgique ne cédant pas à la trinitrine.

— L'examen est normal, on note une légère baisse tensionnelle.

— A l'E.C.G. : nécrose postéro-diaphragmatique récente.

Le malade refuse l'hospitalisation.

On prescrit des anticoagulants et l'amiodarone (3 comprimés par jour).

L'angor ne cède pas à la thérapeutique et le malade décède subitement 9 jours après.

Conclusion :

Résultat nul sur une insuffisance coronarienne d'évolution rapidement mortelle.

Observation n° 12.

Monsieur B..., 53 ans

Chez ce patient sans antécédent notable, mais fumeur, est apparu en février 1968 un syndrome angineux d'effort typique. Le traitement reçu alors n'a apporté qu'une amélioration variable et très incomplète.

Ce malade est examiné en consultation en octobre 1968.

— A l'auscultation, on ne découvre guère qu'un micro-souffle systolique.

— La T.A. est à 14/7. Le pouls à 72.

— A l'E.C.G. : bloc focal droit et surtout ischémie-lésion latérale.

— Scopie : normale.

Outre le traitement anticoagulant, on prescrit l'amiodarone : 3 comprimés par jour.

Les douleurs angineuses diminuent rapidement, pour disparaître au 5^e jour de traitement.

Monsieur B... a été revu tous les deux mois et l'amélioration complète se maintient parfaitement.

La scopie reste normale.

L'E.C.G. est sans changement, si ce n'est une légère réduction du sous-décalage de ST de V5-V6.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne récente.

Tolérance parfaite.

Légère régression des S. électriques.

Observation n° 13.

Monsieur CH..., 58 ans

Ce malade est hospitalisé en 1962 pour douleur thoracique, avec toux, fièvre, tachycardie, sueurs.

La T.A. est à 12-7, le pouls à 105, il n'existe pas de souffle.

Monsieur Ch... est vu en consultation en 1963 avec un gros souffle diastolique parasternal gauche, un rythme à 3 temps apexien, un pouls de Corrigan, la T.A. est à 17-6.

— A la scopie, légère dilatation du V.G. Signe de la sonnette.

— L'E.C.G. est subnormal.

L'hypothèse d'une endocardite n'a pu être vérifiée.

Trois mois plus tard : augmentation du S.D., galop gauche, T.A. à 18-6, H.V.G. à la scopie, H.V.G. diastolique à l'E.C.G.

En 1964 : réhospitalisé pour des douleurs d'effort irradiant vers l'omoplate gauche. Il y a de la fièvre, des sueurs, la rate est percutable.

Là encore on ne peut faire la preuve d'une endocardite (hémocultures négatives), néanmoins le malade est traité pendant un mois avec 50 M. de pénicilline/jour.

En 1965 : dyspnée d'effort ++, avec douleur thoracique en étai ; augmentation nette du S.D., la T.A. est à 17-3 ; scopie et E.C.G. confirment l'augmentation de l'H.V.G. ; traitement toujours à base de digitales, diurétiques, anticoagulants et pénicilline retard.

En 1967 : en deux ans, l'I.A. s'est encore aggravée ; le malade refuse l'intervention chirurgicale.

En 1968 : l'angor est de plus en plus important ; les crises nocturnes sont bien calmées par la trinitrine. La T.A. est à 18-2.

— Scopie : H.V.G. très importante avec stase pulmonaire.

— E.C.G. : grosse H.V.G., B.B.G. incomplet.

On ajoute au traitement l'amiodarone et dès le 2^e jour il y a une nette amélioration des douleurs de décubitus qui diminuent rapidement pour disparaître presque complètement au 10^e jour.

Depuis un an l'amélioration de l'angor persiste tout aussi franche. Malheureusement le malade refuse toujours l'intervention chirurgicale.

Conclusion :

Bon résultat sur un angor de décubitus par valvulopathie.

On ne peut évidemment pas juger des manifestations d'effort.

Excellente tolérance.

Observation n° 14.

Monsieur B..., 48 ans

En juin 1968, il apparaît chez ce malade très anxieux un syndrome douloureux d'effort ainsi que quelques crises de décubitus.

— L'examen est strictement normal.

— La scopie également.

— A l'E.C.G. : ondes T. rabotées de V5 à V7.

Traitement : Anticoagulants, dérivés nitrés retard, sédatifs nervins.

Un mois plus tard, crise hyperalgique de longue durée avec chute tensionnelle, mais l'E.C.G. est sans changement.

Par la suite augmentation nette de l'angor d'effort, alors qu'il n'existe plus de douleurs nocturnes.

— Scopie et E.C.G. sont sans changement.

On prescrit l'amiodarone (600 mg/jour) à la place des dérivés nitrés. Le syndrome d'effort s'amende à peine : les douleurs restent intenses et d'apparition rapide surtout à la marche en montée.

Trois semaines plus tard l'amélioration reste très incomplète. L'examen et la scopie sont normaux. Par contre, on note avec surprise la normalisation de l'E.C.G.

Conclusion :

Résultat moyen sur une insuffisance coronarienne récente, mais rebelle aux autres thérapeutiques.

La tolérance a été parfaite.

Normalisation électrique paradoxale.

Observation n° 15.

Monsieur F..., 42 ans

Antécédents : colite amibienne, dystonie neuro-végétative + + +.

Histoire clinique : en septembre 1967, apparition d'un syndrome angineux d'effort suivi quinze jours plus tard d'une crise thoracique hyperalgique avec chute tensionnelle (de 16-9 à 12-8), et ne cédant pas à la trinitrine.

A l'E.C.G. : nécrose postéro-inférieure, avec ischémie latérale.

Les transaminases sont à 157 unités.

Trois mois après, il existe à nouveau des douleurs angineuses à la marche. On prescrit alors une association de carbocromène-dérivés nitrés-retard et diazepam.

Après une légère amélioration pendant 5 mois, les crises deviennent plus intenses et plus fréquentes qu'auparavant.

On prescrit alors le chlorhydrate d'amiodarone à la dose de 600 mg/jour.

Dès le lendemain, le malade fait une diarrhée sanglante et profuse, alors que l'amibiase était « guérie » depuis six ans.

Conclusion :

Intolérance + + + chez un ancien amibien, colopathique.

Le médicament a été arrêté aussitôt et le malade a refusé tout nouvel essai.

Observation n° 16.

Monsieur G..., 59 ans

Chez ce malade atteint de névralgie cervico-brachiale et grand fumeur, apparaît en 1957 un syndrome d'effort typique bien calmé par la trinitrine.

L'E.C.G. de cette époque montre une ischémie-lésion antéro-latérale avec probablement une image séquelle de nécrose postéro-inférieure passée inaperçue cliniquement.

Le traitement institué fait régresser légèrement la fréquence et l'intensité des crises jusqu'en 1961, où les manifestations d'effort s'aggravent nettement et sont même accompagnées de quelques crises de décubitus. L'E.C.G. de cette époque montrait toujours une ischémie-lésion sous-endocardique de V3 à V6.

Ce malade a été revu plusieurs fois par an jusqu'en 1968. L'examen est toujours normal et la scopie ne montre qu'une aorte déroulée.

Le syndrome d'effort a semblé être influencé de façon importante par les conditions climatiques. Il est en effet nettement majoré en hiver, où il existe invariablement, et quelle que soit la thérapeutique, des crises nocturnes.

On prescrit alors l'amiodarone à la dose de 3 comprimés par jour, et l'on obtient en 6 jours une amélioration franche et nette de l'angor, avec diminution concomitante de la consommation de trinitrine.

Malheureusement un mois après, apparaissent des troubles digestifs à type de douleurs, ballonnements et nausées que le malade met sur le compte de la médication. L'interruption du traitement entraîne en effet une cessation des troubles et sa reprise, une semaine après, provoque leur réapparition.

L'amiodarone est alors remplacée par le dinitrate d'isosorbide.

Le syndrome d'effort réapparaît de façon importante 15 jours après.

On fait un nouvel essai de l'amiodarone (300 mg par jour), mais,

s'il n'existe plus de troubles digestifs, le syndrome angineux n'est cette fois que peu influencé par le médicament.

Conclusion :

Sur cette insuffisance coronarienne ancienne, l'amiodarone a donné tout d'abord un bon résultat qui a semblé se prolonger une quinzaine de jours.

Par la suite, la médication qui avait été arrêtée pour intolérance digestive n'a plus semblé agir. Ceci peut toutefois s'expliquer par le sous-dosage (300 mg).

Observation n° 17.

Monsieur B..., 42 ans

Antécédents : tuberculose pulmonaire il y a dix ans, grand fumeur.

Ce malade consulte en septembre 1968 pour un syndrome angineux d'effort typique.

L'examen est parfaitement normal ainsi que la scopie. On note toutefois une T.A. à 11-7, le pouls est à 85. A l'E.C.G. : ischémie sous-épicaudique latérale haute.

Le malade est mis aux anticoagulants et dérivés nitrés retard.

Deux mois plus tard, devant le peu de succès de la thérapeutique, on prescrit l'amiodarone (600 mg/jour).

Dès le 4^e jour, il y a disparition complète des douleurs malgré une activité quasi normale.

L'examen ne montre rien de nouveau : la T.A. est remontée un peu (12-8), le pouls légèrement descendu (76/mn), l'E.C.G. s'est normalisé.

Devant le succès de la médication, on diminue la posologie à 400 mg/jour.

Ce malade a été revu plusieurs fois depuis.

Il n'existe plus aucune manifestation d'angor.

Le dernier examen était tout à fait normal, ainsi que la scopie et l'E.C.G., la T.A. était remontée à 15-8, le pouls à 75.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne récente, avec un recul de 11 mois et une posologie d'entretien à 400 mg.

Très bonne tolérance.

Normalisation électrique.

Observation n° 18.

Monsieur F..., 69 ans

Antécédents : H.T.A. depuis 30 ans, accident hémiparétique en 1968, grand fumeur (30 à 40 cigarettes/jour).

Nous voyons ce malade en consultation pour la première fois en juillet 1966.

Il n'existait pas d'angor.

L'examen n'avait découvert qu'un S.S. banal d'involution. Il n'existait pas de signe d'artérite.

T.A. : 18-8 ; pouls : 82.

La scopie montrait une légère H.V.G. avec une aorte un peu déroulée.

A l'E.C.G. : début d'H.V.G.

Un an plus tard, M. F... est hospitalisé pour crises constrictives d'effort, bien calmées par la trinitrine.

L'examen est semblable (léger S.S.).

La T.A. est à 17-9.

A la scopie aucun changement.

A l'E.C.G. : H.V.G. + ischémie sous-épicaordique antéro-latérale.

Le F.O. est normal, ainsi que les examens rénaux.

On prescrit des dérivés-nitré retard.

Deux mois plus tard, il y a régression notable, quoique incomplète, du syndrome d'effort.

Examen et scopie : sans changement.

A l'E.C.G. : régression des signes d'ischémie, mais augmentation des signes d'H.V.G.

Trois mois après, reprise importante des manifestations accompagnées de nombreuses crises de décubitus.

L'E.C.G. montre une ischémie-lésion sous-endocardique.

Traitement : tonicardiaques, I.M.A.O. et carbocromène.

En mars 1968, malgré une activité réduite, le malade est très gêné par son angor et fait une importante consommation de trinitrine.

L'examen découvre un souffle diastolique de base.

Scopie et E.C.G. n'ont pratiquement pas changé.

On essaye alors le propranolol qui d'emblée apporte une nette amélioration.

Quatre mois plus tard, le syndrome d'effort est à nouveau aussi intense qu'auparavant. Il existe également des quintes de toux à l'effort.

A l'examen : le souffle diastolique est nettement augmenté (3/6), il existe un galop gauche, T.A. : 15-7.

A la scopie : H.V.G. nette. Par contre, l'E.C.G. est sans changement.

Décembre 1968 : devant l'insuccès des diverses thérapeutiques et la nette tendance à l'aggravation de l'insuffisance coronarienne entraînant une insuffisance cardiaque, on essaye l'amiodarone (600 mg/jour).

L'amélioration est franche et rapide en trois jours, il y a disparition totale des crises nocturnes et quasi complète du syndrome d'effort. Parallèlement, le malade n'est presque plus essoufflé, il n'existe plus de galop. Le souffle diastolique est beaucoup plus discret (1/6). La T.A. est à 16-7.

Par ailleurs, si la scopie ne montre pas de changement, à l'E.C.G. il existe une nette amélioration des signes d'ischémie.

Ce malade a été revu plusieurs fois depuis, et l'amélioration persiste depuis maintenant 10 mois (il existe cependant une certaine labilité des signes électriques).

Conclusion :

Très bon résultat sur une insuffisance coronarienne ancienne, ne réagissant pas aux autres thérapeutiques essayées.

Sous propranolol qui avait apporté un résultat relativement intéressant, nous avons vu se développer une insuffisance cardiaque qui a bien régressé avec l'amiodarone (le traitement tonicardiaque, diurétique, régime désodé étant le même par ailleurs).

Amélioration dans l'ensemble des signes électriques.

La tolérance a toujours été excellente.

Observation n° 19.

Madame F..., 58 ans

Cette malade consulte pour la première fois en juillet 1968 pour des crises de palpitations fréquentes, mais également des douleurs thoraciques médianes de caractère constrictif.

— L'examen est entièrement normal, la T.A. à 14-8.

— A la scopie, on note une crosse aortique un peu déroulée et légèrement augmentée de calibre.

— A l'E.C.G. : rythme sinusal, tracé normal.

L'essai de la trinitrine étant positif, on prescrit des dérivés nitrés retard et une cure d'héparine 50 en discontinu.

Trois mois plus tard, on ne note qu'une amélioration médiocre des manifestations angineuses d'effort. La malade est très anxieuse.

Examen, scopie et E.C.G. sont sans changement.

L'amiodarone est alors prescrit (600 mg/jour) et dès la première semaine il existe une nette amélioration des douleurs, mais celles-ci persistent pour des efforts importants (au bout de 10 minutes de marche rapide).

Six mois plus tard, l'amélioration persiste, mais reste incomplète. L'E.C.G. est toujours normal.

Conclusion :

Résultat moyen sur une insuffisance coronarienne récente.

Très bonne tolérance.

Observation n° 20.

Monsieur G..., 45 ans

Ce malade bronchitique chronique et grand fumeur a fait un infarctus antéro-latéral en 1963. Il avait été hospitalisé en 1968 pour un O.A.P.

Nous le voyons pour la première fois en novembre 1968 pour crises thoraciques hyperalgiques survenant à l'effort.

— L'examen est sensiblement normal.

— A l'E.C.G. : ischémie antéro-septale avec persistance d'une onde de lésion en faveur d'une ectasie pariétale que confirme la scopie.

Avec des digitaliques, on prescrit l'amiodarone (600 mg/jour).

M. G... est revu trois semaines plus tard avec une dyspnée d'effort et à l'examen un souffle systolique apexien ainsi qu'un bruit de galop gauche.

Par contre les douleurs angineuses ont disparu dès la première semaine.

A la scopie, légère augmentation de l'H.V.G.

L'E.C.G. est sans changement.

Ce malade est revu 15 jours après en urgence pour algies thoraciques mal systématisées ne cédant pas à la trinitrine, mais calmées par le méprobamate.

Il n'y a pas de modification de la repolarisation à l'E.C.G., mais il existe de nombreuses extra-systoles ventriculaires polymorphes. On ajoute alors de l'amide procainique.

En avril 1969, le malade ayant de lui-même arrêté son traitement tonocardiaque, est revu en décompensation cardiaque globale.

Dyspnée d'effort.

Hépatalgie d'effort.

Tachycardie, galop.

A la scopie, nette distension de l'arbre artériel pulmonaire, avec augmentation de la silhouette cardiaque.

A l'E.C.G. : en plus des séquelles de la nécrose et de l'extasie pariétale, il y a une aggravation nette de l'insuffisance cardiaque. Les extrasystoles sont toujours aussi nombreuses, témoignant d'une altération myocardique profonde.

Par contre, le malade n'avait conservé pour tout traitement que l'amiodarone et l'on est surpris qu'au milieu de ces altérations cardiaques graves il n'existe aucune manifestation angineuse.

On impose alors un régime sans sel strict, avec digitaliques et diurétiques. L'amiodarone est maintenu à la dose de 600 mg/jour.

Il y a rapidement une nette amélioration. On note cependant une persistance du galop. Le souffle systolique apexien a nettement diminué, ce qui est en faveur d'un caractère fonctionnel de l'I.M.

A la scopie : nette régression des signes de poumon cardiaque.

A l'E.C.G. : peu de changement si ce n'est la disparition des extrasystoles.

Les manifestations angineuses n'ont jamais réapparu.

Conclusion :

Excellent résultat sur cette insuffisance coronarienne avec I.C. mal traitée.

Très bonne tolérance.

Observation n° 21.

Monsieur F..., 62 ans

Antécédents : dysenterie amibienne, paludisme.

M. F... a fait une nécrose antéro-septale en 1966, suivie quelques mois après d'un syndrome angineux d'effort typique, avec notamment des irradiations maxillaires.

Extension latérale de la nécrose en 1967.

Ce malade est vu en consultation en juin 1968. Non seulement le syndrome d'effort persiste, malgré les différents traitements qui lui sont opposés, mais il apparaît des douleurs spontanées.

— L'auscultation est normale, T.A. 15/8.

— A l'E.C.G. : disparition des signes de nécrose antéro-septale, persistance des signes latéraux.

— En scopie : discrète H.V.G.

On prescrit l'amiodarone à la dose de 600 mg/jour.

Dès les premiers jours, il y a disparition totale des douleurs de décubitus. Le périmètre de marche est également très augmenté.

Trois mois plus tard, les douleurs d'effort ont pratiquement disparu, et ce, malgré une activité subnormale. L'E.C.G. est inchangé.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne grave.

La tolérance est excellente chez cet ancien amibien où l'on aurait pu craindre des ennuis coliques.

Observation n° 22.

Monsieur B..., 44 ans

C'est en 1967 que, chez ce malade grand fumeur (30 cigarettes/jour), est apparu pour la première fois une douleur thoracique rétrosternale

constrictive, alors qu'il béchait son jardin. Ces crises se renouvellent les jours suivants, toujours provoquées par des efforts importants et cessant quelques minutes après l'arrêt de ceux-ci.

Le malade consulte alors et si l'examen est parfaitement normal avec une T.A. à 16-9, on note à l'E.C.G. des signes d'ischémie-lésion en VL et V5-V6.

La scopie montre une aorte et un cœur normaux.

Le malade est mis sous anticoagulants et dérivés nitrés retard.

M. B... n'est revu qu'un an plus tard, alors que son syndrome d'effort qui avait diminué nettement les deux premiers mois s'est aggravé par la suite progressivement, pour en revenir au stade initial.

On essaye alors une association carbocromène-propanolol, là encore après une amélioration de quelques semaines, on note une nouvelle aggravation qui semble s'intensifier à l'occasion d'un épisode bronchitique (il existe à ce moment-là quelques crises de décubitus). L'E.C.G. est sans changement.

On prescrit alors l'amiodarone (600 mg/jour).

Dès la première semaine, le malade est presque totalement soulagé, il ne consomme plus de trinitrine.

Six mois plus tard, il existe quelques crises sporadiques, mais seulement pour des efforts très importants. L'examen et la scopie sont toujours normaux. L'E.C.G. s'est normalisé.

Neuf mois plus tard, même tableau clinique, radiologique et électrique.

Conclusion :

Bon résultat, durable (recul de 9 mois), sur une insuffisance coronarienne n'ayant réagi que partiellement et momentanément aux autres thérapeutiques.

Excellente tolérance.

Normalisation électrique.

Observation n° 23.

Madame P..., 75 ans

Chez cette malade atteinte d'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs depuis quatre ans, apparaît une dyspnée d'effort avec des douleurs angineuses survenant également à la marche.

— A l'examen, on découvre un souffle systolique d'involution ; il existe également un souffle fémoral bilatéral ; la T.A. est à 19-9, le pouls à 88.

— A la scopie : augmentation globale mais discrète de la silhouette cardiaque.

— A l'E.C.G. : H.V.G. + ischémie sous-épicaudique antéro-latérale. On note également un T1 plus petit que T3 et un B.B.D. incomplet.

On prescrit des vaso-dilatateurs artériels périphériques, des digitales et l'amiodarone (600 mg/jour).

Dès la première semaine, il y a nette régression des manifestations angineuses, ainsi d'ailleurs qu'une légère augmentation du périmètre de marche.

Trois mois après, l'amélioration se maintient bien, quoique incomplète.

L'examen et la scopie sont sans changement. La T.A. est descendue à 17/8,5.

L'E.C.G. s'est normalisé.

Conclusion :

Bon résultat chez une polyartérielle, avec insuffisance coronarienne récente.

Normalisation électrique.

Excellente tolérance après quatre mois de traitement.

Observation n° 24.

Monsieur C..., 75 ans

Antécédents : artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs depuis 1960 ; arythmie complète par fibrillation auriculaire depuis 1962 ; troubles psychiques névropathiques en 1966, ayant nécessité une hospitalisation.

Ce malade est hospitalisé dans le service pour crise douloureuse rétrosternale hyperalgique et constrictive apparue spontanément.

Depuis deux mois environ il existait des douleurs semblables, moins intenses, survenant à la marche.

La T.A. est à 10/7 (16 normalement).

— A l'examen : tachyarythmie. Il n'existe pas de signes périphériques de décompensation si ce n'est une légère dyspnée.

— A l'E.C.G. : nécrose antéro-septale récente + H.V.G. nette.

— Une graphie faite au lit du malade montre une cardiomégalie globale.

Les transaminases sont à 123 unités.

Trois mois plus tard, il y a réapparition des manifestations douloureuses pour des efforts pourtant minimes.

L'E.C.G. ne montre que les séquelles de la nécrose.

L'amiodarone est alors prescrit (600 mg/jour).

Quinze jours après, l'amélioration est minime ; l'examen, la scopie et l'E.C.G. n'ont pratiquement pas changé.

Deux mois après, le résultat est toujours médiocre. On note à l'E.C.G. une ischémie sous-endocardique latérale.

Conclusion :

Résultat quasi nul chez un polyartériel en arythmie complète.

Aggravation électrique.

Bonne tolérance pendant trois mois de prescription.

Observation n° 25.

Monsieur R..., 60 ans

Antécédents : péricardite virale en 1959, cirrhose éthylique ++.

Histoire clinique : le malade consulte en novembre 1968 pour des crises de palpitations nocturnes avec sensation d'oppression thoracique.

L'examen est parfaitement normal :

— T.A. : 15-9.

— A la scopie : R.A.S.

— A l'E.C.G. : R.A.S.

On prescrit que des tranquillisants et de la trinitrine en cas de douleur.

M. R... est revu deux mois après, avec cette fois des douleurs constrictives apparaissant à l'effort et cédant au repos et à la prise de trinitrine.

Il s'est également produit quelques crises de décubitus rapidement soulagées par la trinitrine.

L'examen, la scopie et l'E.C.G. sont normaux.

On prescrit alors des dérivés nitrés retard qui ne donnent qu'un résultat médiocre.

Après 6 semaines, on les remplace par l'amiodarone (600 mg/jour).

Dès le 4^e jour, le résultat est spectaculaire.

Le malade n'a plus aucune manifestation angineuse, ni de décubitus, ni à l'effort.

Par contre, à l'E.C.G., on note un aplatissement des ondes T. de V4 à V6.

Le malade a été revu deux fois en quatre mois.

Le résultat est toujours parfait.

A l'E.C.G., les ondes T. qui s'étaient normalisées sur l'avant-dernier tracé, se sont à nouveau rabotées sur le dernier.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne récente, mais peu influencée par les dérivés nitrés retard.

Labilité des signes électriques.

Très bonne tolérance pendant cinq mois de traitement continu.

Observation n° 26.

Monsieur K..., 66 ans

Antécédents : 1963, arythmie complète par conversion électrique et maintenue par la quinidine ; mars 1968, ulcus gastrique compliqué d'hématémèse.

C'est en décembre 1968 que ce malade, grand fumeur, consulte pour des douleurs thoraciques rétrosternales et constrictives survenant à la marche ainsi qu'au décubitus, la nuit.

L'examen est strictement normal. T.A. 14-8.

La scopie est normale.

A l'E.C.G. par contre : rythme sinusal avec axe gauche et T aplaties en DIII et VF.

Le test à la trinitrine est positif.

On prescrit de l'amiodarone (600 mg/jour). La quinidine (3 comprimés par jour) est, bien entendu, maintenue.

Au bout d'une dizaine de jours, il y a une nette régression des manifestations angineuses d'effort, avec suppression complète de l'angor nocturne.

On diminue la posologie de l'amiodarone à 400 mg du fait de l'ulcère gastrique.

Deux mois plus tard, l'amélioration est toujours aussi nette, quoique incomplète. E.C.G. et scopie sont sans changement.

Quatre mois après, il n'y a pratiquement plus de douleurs angineuses (le malade n'a plus consommé de trinitrine) mais il existe une légère dyspnée d'effort.

La scopie montre une légère H.V.G.

A l'E.C.G. : axe gauche, avec début d'H.V.G. T. plat en DIII et négatif en VF.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne débutante.

Du point de vue électrique, il y aurait plutôt une légère aggravation.
Excellente tolérance chez un ulcéreux.

Observation n° 27.

Monsieur C..., 42 ans

Antécédents : artériopathie chronique oblitérante du membre inférieure droit depuis neuf mois. Grand fumeur (30 cigarettes par jour).

Nous voyons ce malade pour la première fois en janvier 1969, alors que trois semaines auparavant sont apparues des douleurs thoraciques constrictives, irradiant dans le bras gauche, apparaissant à la marche ou à bicyclette.

Ces manifestations s'intriquent avec une claudication intermittente du mollet droit pour 500 m environ.

— L'examen cardiaque est normal. T.A. 14/8. Au niveau du canal de Hunter, on perçoit un souffle fémoral piaulant. Il y a abolition des poulx poplités, tibial postérieur et pédieux à droite. Tous les poulx semblent diminués mais sont bien perçus à gauche.

— La scopie est normale.

— A l'E.C.G. on note une ischémie sous-épicaudique postéro-latérale.

On prescrit donc, en plus des vasodilatateurs artériels périphériques, des anticoagulants et l'amiodarone (600 mg par jour).

Quinze jours après, légère amélioration du syndrome d'effort, qui reste cependant net pour des efforts moyens.

La claudication semble également avoir légèrement régressé.

L'examen et la scopie sont toujours normaux.

On perçoit faiblement la tibiale postérieure.

E.C.G. : légère régression des signes d'ischémie postéro-inférieures.

Du point de vue biologique, les lipides totaux sont à 10 g.

Deux mois après, le syndrome angineux a complètement disparu, et c'est la claudication qui, bien qu'ayant régressé, arrête le malade au bout d'un kilomètre.

L'E.C.G. montre la régression complète des signes d'ischémie.

Conclusion :

Excellent résultat qui a mis trois semaines à s'établir, ce qui est assez inhabituel.

Normalisation électrique.

Très bonne tolérance après quatre mois de traitement.

Bien que ce malade ait pour traitement des vaso-dilatateurs artériels et notamment de la papavérine, le succès dans cette observation doit être attribué pour la plus grande part à l'amiodarone, car nous rappelons que le syndrome angineux est apparu alors que ce malade de 42 ans était déjà sous traitement pour son artérite, et qu'il avait déjà non seulement des vasodilatateurs, mais aussi des anticoagulants.

Observation n° 28.

Monsieur B..., 64 ans

Ce malade, grand fumeur de pipe, nous est adressé en novembre 1968 pour bilan cardiovasculaire avant traitement d'un épithélioma du voile du palais. Il existe une arythmie complète depuis 1958. En 1960, est apparu un syndrome angineux d'effort compliqué en 1962 d'un infarctus.

A l'interrogatoire, M. B... se plaint d'essoufflement à l'effort ainsi que de crampes dans les mollets apparaissant également à la marche et cédant à l'arrêt de celle-ci.

Il n'existe pas d'éléments angineux très nets.

— A l'examen, on note une tachyarythmie à 118. La T.A. est à 15-9. Les poulx pédieux ne sont pas perçus. L'indice oscillométrique sur la tibiale postérieure est à 1/2 à gauche et 1 à droite. A l'auscultation pulmonaire il existe quelques râles fins aux deux bases.

— A la scopie : aorte déroulée ; augmentation globale de la silhouette cardiaque avec prédominance à gauche ; augmentation des arborisations hilaires contrastant avec des champs pulmonaires hyperclairs.

— A l'E.C.G. : H.V.G. et ischémie apico-latérale de V3 à V6 ; il n'existe pas de signe de nécrose ancienne.

Le traitement (digitaliques, diurétiques et vasodilatateurs artériels) apporte une amélioration rapide de l'état cardiaque.

Trois semaines après : apparition de douleurs constrictives thoraciques semblables à celles qui avaient précédé la nécrose en 1962. L'E.C.G. n'est pas modifié.

On prescrit l'amiodarone (600 mg/jour) et dès le 4^e jour il y a régression très nette des manifestations angineuses. T.A. à 15-9. Arythmie à 96. Pas de signes de décompensation périphériques. La scopie est inchangée. A l'E.C.G., nette régression des signes d'ischémie.

Trois mois plus tard, disparition quasi complète des douleurs angineuses. Par contre la claudication n'a que peu régressé. Le traitement radiothérapique de l'épithélioma est terminé. Examen et scopie sont pratiquement inchangés. T.A. à 14-8,5. Poulx : 76. E.C.G. : légère aggravation par rapport aux derniers tracés

Conclusion :

Très bon résultat chez un polyartériel.

Amélioration électrique, puis légère aggravation.

Excellente tolérance après quatre mois de prescription.

Observation n° 29.

Monsieur G..., 65 ans

Chez ce malade, grand fumeur et obèse, apparaît en février 1964 un syndrome angineux d'effort typique.

Début avril, M. G... fait à 48 heures d'intervalle deux crises hyperalgiques, mais les E.C.G. ne montrent qu'un rabotage des ondes T en V5-V6.

Dix jours plus tard, nouvelle crise hyperalgique survenant en repos, et cette fois il existe à l'E.C.G. un infarctus latéral.

Trois mois plus tard, le malade reprend ses activités et il existe des douleurs thoraciques à la marche un peu rapide.

On ajoute alors aux anticoagulants des dérivés nitrés retard et le dipyridamole, ce qui entraîne une amélioration acceptable.

Ce malade n'est revu qu'en 1968 pour aggravation de l'angor d'effort, avec quelques crises spontanées nocturnes. On note également une prise de poids de 5 kilos.

Examen et scopie : R.A.S.

E.C.G. : ischémie-lésion postéro-inférieure.

On remplace alors le traitement précédent par l'amiodarone (600 mg/jour).

En trois jours il y a disparition des crises spontanées et amélioration importante des manifestations d'effort.

L'examen clinique et scopie sont toujours normaux.

A l'E.C.G. on note une régression des signes d'ischémie.

Trois mois après, le syndrome d'effort, bien qu'amélioré, persiste de façon notable. Le malade n'a pas maigri. Les différents E.C.G. pratiqués dans cette période montrent une labilité des signes électriques.

Conclusion :

Résultat moyen sur une insuffisance coronarienne ancienne, en période d'aggravation.

Labilité des signes électriques.

Très bonne tolérance après trois mois de traitement continu.

Observation n° 30.

Madame D..., 74 ans

Chez cette malade qui conserve encore à l'heure actuelle, malgré son âge, une activité très importante (commerce, nombreux voyages), était apparu en 1962 un syndrome angineux d'effort caractéristique ainsi que, six mois plus tard, des crises spontanées apparaissant essentiellement en période digestive.

L'examen ne montrait rien d'anormal. La T.A. est à 18-10 (bien tolérée depuis dix ans).

A la scopie : aorte déroulée avec légère H.V.G.

E.C.G. : ischémie antéro-latérale.

Un examen radiographique de l'estomac est normal (en particulier ni hernie hiatale, ni ulcus).

Traitement : dérivés nitrés retard.

En 1963, légère aggravation des manifestations angineuses avec augmentation de l'H.T.A. (19-12).

En 1964, crise hyperalgique nocturne. A l'E.C.G., nécrose sous-endocardique antéro-latérale étendue.

Jusqu'en février 1969, persistance du syndrome d'effort, avec parfois quelques crises spontanées, en dépit des diverses thérapeutiques essayées successivement (tous les dérivés nitrés retard, le dipyridamole, la prénylamine, la médibazine, le propanolol, le carbocromène, etc., seuls ou en associations diverses).

Mme D... croquait en moyenne de 2 à 8 trinitrines/jour.

L'examen est toujours normal.

La T.A. est descendue à 16-9.

Scopie : légère H.V.G.

E.C.G. : régression du sous-décalage de ST. On note quelques extrasystoles.

L'amiodarone est alors essayée (600 mg/jour).

En 3 à 4 jours, on obtient une disparition quasi totale des douleurs angineuses.

La malade nous dit textuellement : « Docteur, c'est merveilleux ! Je ne souffre plus du tout. »

Quinze jours après, la posologie est descendue à 400 mg (2 comp. par jour). L'amélioration se maintient bien (en trois mois, Mme D... a pris 2 trinitrine). Scopie et E.C.G. n'ont pas changé.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne ancienne et absolument rebelle à tout traitement.

Très bonne tolérance après sept mois de prescription.

Observation n° 31.

Monsieur C..., 60 ans

Ce malade est atteint d'angor d'effort, avec parfois quelques crises nocturnes depuis 1954. Ces douleurs sont peu intenses et bien calmées par la trinitrine.

En 1958, apparition d'une H.T.A. à 23/11, avec malaises, lipothymies, vertiges, etc.

Nous le voyons pour la première fois en 1964, avec : une bradycardie (45/minute). La T.A. est à 19/10. L'auscultation est normale ; tous les poulx sont perçus.

Scopie : crosse aortique déroulée et augmentée de calibre.

E.C.G. normal (bradycardie sinusale).

De 1964 à 1968, le syndrome angineux d'effort est constant mais peu important. Cependant, dans cette période le malade grossit de 18 kg.

En août 1968, il se produit une nette aggravation des manifestations d'effort qui deviennent plus fréquentes, plus intenses, et pour des efforts moins importants.

L'examen, la scopie et l'E.C.G. n'ont pratiquement pas changé par rapport à 1964.

On prescrit alors les dérivés nitrés-retard et un régime amaigrissant.

Monsieur C... est revu deux mois après : le syndrome d'effort a peu diminué. L'examen est toujours normal : T.A. 20/11, poulx 47. Scopie : aorte déroulée. E.C.G. : négativation de T en DI-VL et de V3 à V6.

Le F.O. est au stade I. Le bilan rénal est normal.

On remplace les dérivés nitrés par l'amiodarone (3 comp./jour). Dès la première semaine, le malade note une amélioration considérable. La T.A. descend à 18/9,5.

Deux mois après, il persiste une légère gêne constrictive à la montée rapide de l'escalier.

Le malade a maigri de 5 kg.

Examen et scopie sont sans changement.

A l'E.C.G. par contre il y a une nette régression de l'ischémie. On note un allongement de QT.

Conclusion :

Bon résultat chez un insuffisant coronarien ancien en période d'aggravation.

Amélioration électrique.

Excellente tolérance.

Observation n° 32.

Monsieur D..., 39 ans

Ce malade, grand fumeur, est vu pour la première fois en mars 1969.

Depuis une semaine, syndrome angineux d'effort caractéristique avec douleurs de décubitus nocturnes, durant 1/2 h à 1 h, cédant spontanément.

— L'auscultation est normale. T.A. 15/9.

— Scopie : cœur normal.

— E.C.G. : subnormal, mais T1 plus petit que T3.

L'amiodarone est prescrit : 3 comprimés par jour.

Deux mois plus tard, il n'existe plus de douleurs, l'auscultation et l'E.C.G. sont sans changement.

Un mois après l'amélioration est toujours complète et totale, l'E.C.G. s'est normalisé.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne débutante.

Normalisation électrique.

Tolérance parfaite après trois mois de prescription.

Observation n° 33.

Monsieur E..., 55 ans

Ce malade, grand fumeur, est vu pour la première fois en consultation en 1967 pour des douleurs rétrosternales irradiant dans le bras gauche, mal calmées par le natirose.

Ces manifestations sont survenues au décours d'un syndrome gripal avec pleurite.

L'examen est sensiblement normal, on note cependant une T.A. basse : 11,5-6,5 et un pouls rapide : 120.

La scopie est normale.

A l'E.C.G. on note une ischémie latérale, il existe aussi une forte suspicion de nécrose postéro-inférieure passée inaperçue.

Le malade est mis aux anticoagulants et dérivés nitrés retard.

Il n'est revu qu'en mai 1968 alors qu'il existe maintenant un syndrome angineux d'effort typique, bien calmé par le repos ou la trinitrine. Il existe également quelques crises spontanées nocturnes.

L'examen découvre un dédoublement des deux bruits.

A la scopie, cœur un peu globuleux sans H.V.G. caractérisée.

A l'E.C.G., en plus des signes précédents, il existe un B.B.G. qui permet d'affirmer presque à coup sûr que l'épisode précédent était bien une nécrose postéro-inférieure avec débord septal.

On remplace les dérivés nitrés par une association prénylamine-carbocromène.

Trois mois après, le syndrome angineux s'est légèrement atténué et les crises spontanées ont disparu.

A l'auscultation on retrouve toujours le dédoublement des deux bruits.

A la scopie : début d'H.V.G.

A l'E.C.G. : B.B.G. ; pas d'image séquelle nette de l'infarctus ; apparition de signes d'H.V.G. peut-être dus à l'existence d'une H.T.A. à 18,5-11 apparue depuis peu.

On prescrit alors l'amiodarone (3 comp./jour).

Dès le 8^e jour, il y a disparition quasi complète des douleurs angineuses.

M. E... a été revu plusieurs fois depuis dix mois, le bon résultat se maintient parfaitement (il existe quelques crises sporadiques apparaissant pour des efforts importants).

Examen sans changement.

Scopie et E.C.G. évoluent vers une légère aggravation de l'H.V.G. malgré des diurétiques hypotenseurs associés à l'amiodarone depuis six mois.

Conclusion :

Bon résultat sur une insuffisance coronarienne, séquelle de nécrose et qui avait moins bien réagi aux autres médications.

Aucune modification électrique.

Excellente tolérance pendant près d'un an de prescription.

Observation n° 34.

Monsieur D..., 66 ans

Ce malade, fumeur et éthylique, est atteint d'H.T.A. sévère (poussées jusqu'à 30), depuis dix ans.

En 1964, apparition d'un syndrome angineux d'effort typique avec irradiation dans le bras gauche.

1965 : crise hyperalgique et nécrose à l'E.C.G.

Jusqu'en septembre 1968, date à laquelle nous le voyons pour la première fois, il y a persistance de l'H.T.A. et de l'angor d'effort.

Le malade consulte d'ailleurs parce que ses crises ont augmenté en nombre et en intensité depuis quelques jours. Il précise même l'existence de manifestations angineuses de décubitus. Il a noté également la diminution d'efficacité de la trinitrine.

L'examen cardiovasculaire ne découvre rien d'anormal :

— A la scopie, on note un cœur étalé avec une légère H.V.G. et une aorte déroulée.

— A l'E.C.G. : H.V.G. nette ; ischémie sous-épicaudique antéro-latérale.

— F.O. : stade II.

— Bilan rénal subnormal.

L'amiodarone est prescrit alors à la dose de 600 mg/jour, en remplacement des autres médications, peu satisfaisantes.

D'emblée on note la diminution puis la disparition complète des crises au bout d'une dizaine de jours.

Un mois après, l'amélioration fonctionnelle se maintient bien. A l'E.C.G. on constate avec surprise l'existence d'un B.B.D. complet. On diminue la posologie à 400 mg.

Ce malade a été revu plusieurs fois depuis un an.

Il n'a plus du tout de phénomènes angineux.

Au point de vue électrique, il existe une grande labilité des signes d'ischémie, ainsi d'ailleurs que du B.B.D.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne en période d'aggravation.

Labilité des signes électriques.

Très bonne tolérance.

Observation n° 35.

Monsieur G..., 69 ans

Antécédents : arythmie complète depuis onze ans ; artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs depuis neuf ans ; obésité, diabète.

Chez ce malade apparaissent en août 1968 des douleurs constrictives rétrosternales, avec irradiation postérieure intrascapulaire, survenant à l'effort.

Le syndrome angineux s'aggrave rapidement dans les deux mois qui suivent, ce qui motive son hospitalisation.

— A l'auscultation : tachyarythmie à 108 ; les poulx fémoraux sont bien perçus, mais les poplités et les poulx distaux sont pratiquement abolis des deux côtés.

— La scopie montre une cardiomégalie globale avec aorte déroulée.

— A l'E.C.G. : ischémie latéro-septale.

Par ailleurs, du point de vue métabolique, la cholestérolémie est à 3,30 g, la glycémie à 1,18 g (le malade a un régime à 180 g de glucides par jour et des sulfamides hypoglycémiants).

L'amiodarone est alors prescrit (600 mg/jour).

Dès le 2^e jour, il y a disparition des douleurs de décubitus.

Sept jours après, à la reprise d'effort moyen (marche de 500 m sur terrain plat), il persiste des algies interscapulaires (celles-ci n'étant pas influencées par les salicylés, mais cédant en une minute à la trinitrine sont bien d'origine coronarienne).

Quinze jours après, après une diminution progressive des crises, alors que le périmètre de marche augmentait, il y a disparition de toute manifestation angineuse coronarienne. Au bout d'un kilomètre de marche rapide, le malade est arrêté, mais par sa claudication intermittente.

Les différents E.C.G. pratiqués montrent une légère régression des signes d'ischémie.

Monsieur G... a été revu plusieurs fois pendant plus d'un an.

Il existe quelques crises sporadiques pour des efforts importants.

L'E.C.G. est pratiquement normalisé.

Conclusion :

Très bon résultat chez un polyartériel dont l'insuffisance coronarienne est récente, mais en période d'aggravation.

Régression des signes électriques.

Excellente tolérance.

Observation n° 36.

Monsieur A..., 56 ans

Chez ce malade, obèse, diabétique et fumeur, existaient depuis le début de l'année 1968 des douleurs rétrosternales « en barre » survenant pour des efforts importants et cédant à l'interruption de ceux-ci.

Ces phénomènes étant peu fréquents (un par mois), le malade n'avait pas consulté son médecin.

Début 1969, après une nuit agitée, M. A..., en faisant sa toilette, est pris de malaises avec troubles visuels, sueurs et lipothymies.

Hospitalisé aussitôt, le malade nous dit avoir ressenti la veille une douleur rétrosternale à peine plus intense que les autres et que ces manifestations existaient plusieurs fois par semaine depuis un mois.

L'examen cardiovasculaire est parfaitement normal ainsi que l'examen neurologique.

T.A. à 17-10.

Pouls régulier à 74.

Pas de fièvre.

Scopie : volume et cinétique cardiaques normaux.

Mais à l'E.C.G. on note un T1 plus petit que T3 et des T négatifs de VI à V4.

Biologie : glycémie, 1,60 g % ; cholestérolémie, 3,35 g % ; transaminases, 23 unités.

On prescrit l'amiodarone à la dose de 600 mg/jour.

Dès le 3^e jour, il y a disparition des douleurs pour des efforts qui les provoquaient 15 jours auparavant.

Huit jours après on note, à l'E.C.G., un retour des T. négatifs à l'horizontale.

Trois semaines après, le malade sort, il a maigri de 3 kilos. Il n'a plus aucune douleur même pour des efforts très importants. L'E.C.G. s'est normalisé.

M. A... a été revu deux fois en cinq mois.

La normalisation clinique et électrique reste acquise malgré une réduction de la posologie à 400 mg.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne relativement récente.

Normalisation électrique.

Très bonne tolérance après six mois de traitement.

Observation n° 37.

Monsieur V..., 49 ans

Ce malade, grand fumeur, a fait un infarctus en 1966. Début 1967, il y a réapparition d'un syndrome angineux d'effort.

L'examen à cette époque est sensiblement normal.

La T.A. est basse (11/7).

La scopie est normale.

L'E.C.G. : séquelles d'un infarctus antéro-septal avec ischémie postéro-inférieure.

On prescrit à ce moment : anticoagulants, dérivés nitrés-retard et diazepam.

Les manifestations d'effort ne semblent que peu influencées par cette thérapeutique.

Au cours des différentes consultations, on essaie tour à tour la plupart des antiangineux connus. Leur action est plus ou moins nette, mais peu satisfaisante au total.

En octobre 1968, alors qu'examen, scopie et E.C.G. sont pratiquement sans changement, on prescrit l'amiodarone (600 mg/jour).

Dès le 6^e jour, on obtient une nette amélioration fonctionnelle.

Au bout de la 3^e semaine, le malade n'a eu qu'une seule crise et pour un effort important qu'il n'avait pas eu l'occasion de produire depuis longtemps.

On constate par ailleurs que l'E.C.G. s'est normalisé.

La posologie est alors diminuée à 400 mg par jour.

L'amélioration quasi complète se maintient bien.

Ce malade a été revu plusieurs fois depuis ; il n'a que quelques crises sporadiques. Les E.C.G. pratiqués ont tous été normaux.

Conclusion :

Très bon résultat sur une insuffisance coronarienne survenant au décours d'un infarctus, inaugurant la maladie coronarienne.

Normalisation électrique.

Excellente tolérance pendant un an.

Observation n° 38.

Monsieur S..., 67 ans

Antécédents : bronchite chronique depuis une vingtaine d'années, goutte, obésité ++, tabagisme.

En 1966 apparaît chez ce malade un syndrome angineux d'effort avec irradiation dans le cou et les mâchoires.

Ces manifestations sont bien calmées par la nitroglycérine.

Il existe également une dyspnée d'effort importante.

L'examen à cette époque découvrait :

— Une tachycardie et un galop présystolique.

— La T.A. est à 15-8.

— A la scopie : début d'H.V.G.

— A l'E.C.G. : légère H.V.G. + ischémie sous-épicaudique antéro-latérale.

Le traitement prescrit comportait essentiellement : digitaliques, diurétiques, anticoagulants, dérivés nitrés retard et régime désodé et hypocalorique.

Nous ne revoyons M. S... qu'en décembre 1968, date à laquelle il est hospitalisé pour décompensation cardiaque.

Il semble que le traitement ait été suivi de façon très approximative (malgré les anticoagulants, le taux de prothrombine est à 100 %).

A l'examen : tachyarythmie à 122, bruits sourds, œdèmes des membres inférieurs, hépatomégalie douloureuse avec reflux hépato-jugulaire.

La T.A. est à 13-7.

A l'E.C.G. : tachyarythmie, H.V.G. nette, ischémie-lésion sous-épicaudique antéro-latérale.

L'uricémie est à 108 mg/litre.

Au traitement habituel de l'insuffisance cardiaque on ajoute l'amiodarone. Dès le 3^e jour l'angor de décubitus, qui s'était établi quelque temps avant la décompensation cardiaque, a disparu.

Le 8^e jour, on note le retour spontané en rythme sinusal.

Un mois après, le malade reprend une certaine activité, mais n'a pas de douleurs angineuses.

Scopie et E.C.G. montrent une légère amélioration de l'H.V.G., il y a également régression de l'ischémie-lésion.

Trois mois après, M. S... a repris une activité quasi normale. Il a compris l'utilité d'un traitement sérieux. Il n'a eu que quelques crises constrictives à minima. L'E.C.G. est inchangé.

Conclusion :

Bon résultat sur une insuffisance coronarienne ancienne ayant évolué vers une insuffisance cardiaque.

Amélioration électrique.

Excellente tolérance durant cinq mois de prescription.

Observation n° 39.

Monsieur B..., 59 ans

Ce malade, obèse et fumeur, consulte en 1967 pour des douleurs rétrosternales constrictives apparues depuis peu

L'examen ne découvre qu'un léger souffle systolique apexien, la T.A. est à 15/9.

A la scopie : cœur de volume normal.

A l'E.C.G. : discrète ischémie-lésion latérale.

Traitement : anticoagulants, dérivés nitrés-retard.

Ce malade n'est revu que 18 mois plus tard.

Après une amélioration sensible pendant dix mois, il y a augmentation de la fréquence des crises, survenant pour des efforts moins importants.

Examen et scopie sont inchangés.

A l'E.C.G. : légère accentuation de l'ischémie-lésion.

On remplace les dérivés nitrés-retard par une association dipyridamole-carbocromène.

Là encore, après une amélioration nette et franche quoique incomplète pendant environ six mois, il y a, à nouveau, une aggravation de l'angor d'effort. Si bien qu'en février 1969 Monsieur B... est hospitalisé pour crise hyperalgique thoracique médiane basse, non calmée par la trinitrine, avec chute tensionnelle importante (9/6) et tachycardie régulière à 120.

L'examen est sensiblement normal, mais on est frappé par la pâleur du malade.

L'E.C.G. ne montre qu'une ischémie-lésion latérale, donc sans changement par rapport au dernier.

Les transaminases sont à 43 unités.

Le lendemain, le malade extériorise un mœlena important.

La numération sanguine ne compte que 2.900.000 hématies. Le taux de prothrombine est à 32 %.

Un transit baryté gastro-duodénal demandé alors, découvre un bulbe extrêmement suspect.

Cet épisode semble donc correspondre à une décompensation de l'insuffisance coronarienne par anémie aiguë provoquée elle-même par un ulcus bulbaire à forme hémorragique inaugurale.

Quinze jours après le malade reprend une activité prudente (marche dans le Service), et il existe une légère gêne thoracique.

La numération est remontée à 4.400.000 grâce à des transfusions.

Deux semaines plus tard, le malade sort du Service avec une ordonnance comportant trois comprimés d'amiodarone par jour.

Un mois après il est revu en consultation. Alors qu'il a repris une activité modérée, il n'a plus du tout de manifestations angineuses. L'examen et la scopie sont sans changement. A l'E.C.G., nette régression de l'ischémie-lésion.

Trois mois après, malgré une activité normale, le malade n'a fait que trois à quatre crises pour des efforts importants. L'E.C.G. est presque normalisé.

Conclusion :

Bon résultat sur une insuffisance coronarienne qui avait également bien réagi aux autres antiangineux dans les six premiers mois de prescription. Il faudra donc un recul de plus d'un an pour juger exactement du résultat.

Une normalisation électrique a été obtenue, ce que n'avait produit aucune autre médication.

A noter une excellente tolérance chez un ulcéreux, le médicament ayant été pris trois semaines après une manifestation hémorragique de cet ulcus.

Observation n° 40.

Madame CL..., 69 ans

Chez cette femme obèse a été découverte en 1955, à l'occasion de céphalées et vertiges, une H.T.A. à 28/13.

En 1958 apparaît un syndrome angineux d'effort typique aggravé deux mois plus tard d'angor de décubitus.

En 1960, Madame Cl... fait une nécrose myocardique antéro-latérale

haute. L'évolution est satisfaisante, mais trois mois après reprise de douleurs rétrosternales constrictives d'effort.

Madame Cl... est vue pour la première fois à cette époque :

— L'auscultation était normale. La T.A. : 20/11.

— Scpie : H.V.G. + crosse aortique très déroulée et augmentée de calibre.

— E.C.G. : H.V.G. nette + image séquelle de l'infarctus.

Les années suivantes, il y a persistance des manifestations angineuses de façon variable selon les traitements.

Tous les coronarodilatateurs et antiangineux ont pratiquement été essayés.

D'autre part, la T.A. s'est stabilisée entre 19/10 et 21/11.

E.C.G. : toujours H.V.G. et séquelle de la nécrose.

Fin 1967, on note l'aggravation rapide de l'angor d'effort et l'apparition de crises spontanées de décubitus devenant de plus en plus fréquentes.

La malade est vue en urgence pour une crise d'O.A.P.

L'examen découvre un accès tachyrythmique, mais l'E.C.G. ne montre qu'une aggravation de l'H.V.G. avec apparition de signes d'ischémie antéro-latérale. Pas de signe de nécrose.

Par la suite, la symptomatologie fonctionnelle de l'insuffisance coronarienne est toujours aussi bruyante. La malade n'est améliorée que par le carbocromène I.V.

1969 : le syndrome d'effort s'aggrave encore, il existe 4 à 5 crises spontanées par jour.

La trinitrine est peu efficace et entraîne des céphalées (la malade en consomme jusqu'à 18 par jour).

L'amiodarone est alors essayé (600 mg/jour).

Un mois après, la malade n'a eu que deux crises spontanées, et le syndrome d'effort s'est nettement amélioré permettant une activité modérée.

L'examen découvre un souffle systolique apexien d'insuffisance mitrale fonctionnelle. T.A. 23/11.

Scpie : augmentation de l'H.V.G.

E.C.G. : nette augmentation de l'H.V.G., mais régression des signes d'ischémie.

Deux mois après, les crises de décubitus ont complètement disparu, mais l'angor d'effort, quoique amélioré, reste important.

Conclusion :

Résultat médiocre sur une insuffisance coronarienne ancienne et gravissime, compliquant une H.T.A. sévère entraînant une insuffisance ventriculaire gauche.

Légère régression des signes électriques.

Excellente tolérance après quatre mois de prescription.

Observation n° 41.

Monsieur B..., 46 ans

Chez ce malade, hyperanxieux et colopathique, existe depuis deux ans des sensations de « barre précordiale » provoquées par des efforts ou des émotions.

Ces manifestations sont bien calmées par la trinitrine.

En mai 1968, crise hyperalgique spontanée. A l'E.C.G., infarctus

postéro-inférieur. Par la suite reprise des manifestations d'effort (l'anxiété est encore majorée chez ce patient).

Nous le voyons en consultation pour la première fois en mars 1969.

La symptomatologie fonctionnelle est la même.

Il n'existe pas d'anomalie clinique et radiologique.

L'E.C.G. ne montre que les séquelles de la nécrose.

T.A. à 14-8.

Aux anticoagulants et tranquillisants, on ajoute alors l'amiodarone (600 mg/jour), qui remplace les dérivés nitrés retard.

Dès le 5^e jour, amélioration franche et nette de l'angor, qui se poursuit pour être quasi complète au bout de deux semaines.

Deux mois plus tard, apparition d'un épisode diarrhéique avec lipothymies, malgré divers traitements la diarrhée devient permanente et ne cède qu'à l'interruption de l'amiodarone.

Quinze jours après, reprise de l'angor d'effort. On essaye de nouveau l'amiodarone (400 mg/jour), dès le lendemain l'action est à nouveau nette sur les douleurs mais la colopathie est relancée, ce qui oblige M. B... à l'arrêt définitif de la médication antiangineuse.

Les E.C.G. pratiqués pendant les trois mois étaient tous normaux.

Conclusion :

Très bon résultat sur une insuffisance coronarienne relativement ancienne et compliquée de nécrose.

Malheureusement, intolérance intestinale au bout de deux mois chez un anxieux colopathe.

A noter :

1^o L'effet bénéfique de l'amiodarone semble s'être maintenu 15 jours après l'arrêt du médicament.

2^o A la reprise, son action sur l'angor a été aussi nette et rapide que la première fois.

Observation n° 42.

Madame G..., 58 ans

Pas d'antécédents notables. Malade neurovégétative + + +.

Apparition en 1967 d'un syndrome angineux d'effort compliqué rapidement d'un infarctus antéro-latéral.

L'auscultation est normale, la T.A. est à 12-8.

Scopie : cœur de volume normal.

Traitement habituel.

Dans les mois qui suivent, la malade fait une pneumonie, puis une hépatite.

Le syndrome angineux persiste. L'E.C.G. ne montre que les séquelles de la nécrose.

On prescrit l'amiodarone en février 1968.

L'amélioration est très rapide et totale. La malade ne consomme plus de trinitrine.

Nous l'avons revue à plusieurs reprises depuis 6 à 7 mois. L'amélioration complète persiste. Il y a régression des signes de nécrose.

La tolérance est parfaite.

Conclusion :

Très bon résultat.

Excellente tolérance.

Observation n° 43.

Monsieur B..., 31 ans

Antécédents : scarlatine à l'âge de 10 ans, suivie 20 jours plus tard d'une crise de R.A.A. compliquée d'emblée d'une valvulopathie aortique.

Clinique : ce malade est hospitalisé pour dyspnée d'effort et précordialgies oppressives survenant spontanément, irradiant dans le bras gauche, ne durant qu'une trentaine de secondes.

— A l'examen : danse des carotides. La palpation de la pointe perçoit un choc en dôme et sous le manubrium un frémissement cataire important. A l'auscultation : gros souffle systolique d'intensité maximum au foyer aortique, entendu dans tout le précordium et au niveau du cou ; souffle diastolique de base moins intense. Pas de signes périphériques de décompensation cardiaque. Le pouls est à 58, dicrote, bondissant. La T.A. à 15/4.

— Scopie : cardiomégalie, H.V.G. + H.O.G., signe de la sonnette.

— E.C.G. : H.V.G., ischémie latérale de V4 à V6.

Quelques jours après, on note une recrudescence des crises douloureuses spontanées qui surviennent surtout la nuit. Elles sont calmées en une minute par la trinitrine.

Outre le traitement digitalique, diurétique et anticoagulant, on ajoute l'amiodarone (3 comprimés par jour).

Les crises semblent diminuer légèrement dans la semaine qui suit, puis reviennent sensiblement au même rythme qu'auparavant.

Deux mois après, le malade est opéré, et après la pose d'une valve de Starr aortique, il y a disparition de la dyspnée d'effort et des phénomènes douloureux nocturnes paroxystiques.

Conclusion :

Résultat nul sur une insuffisance coronarienne fonctionnelle secondaire à une maladie aortique importante.

Bonne tolérance.

Observation n° 44.

Monsieur D..., 70 ans

Antécédents : R.A.A. à l'âge de 5 ans. Tuberculose pulmonaire à 27 ans.

Il y a une dizaine d'années, découverte chez ce malade d'un souffle systolique apexo-axillaire lors d'une consultation pour crises de palpitations.

Il n'existait pas à cette époque de signes de décompensation cardiaque.

Monsieur D... est vu pour la première fois en 1967, pour dyspnée d'effort et douleurs rétro-sternales constrictives apparaissant à la marche et bien calmées par la trinitrine.

L'examen retrouve le souffle systolique d'I.M.

La T.A. est à 15/7, le pouls à 72.

E.C.G. : légère H.V.G.

Scopie : confirmation d'une H.V.G. débutante.

Traitement : dérivés nitrés-retard et digitaliques.

Ce malade n'est revu qu'un an après pour décompensation cardiaque globale.

A l'examen : dyspnée d'effort ++, pas d'angor, œdèmes des membres inférieurs, légère hépatomégalie douloureuse avec reflux hépatojugulaire net.

A l'auscultation : le souffle systolique d'I.M. est plus intense ; il existe également un souffle xyphoïdien d'I.T. ; la T.A. est à 20/10 ; le pouls à 95.

Scopie et E.C.G. : H.V.G. nette.

Un mois après, alors que l'insuffisance cardiaque a régressé grâce au repos et au traitement, on note la reprise de l'angor d'effort.

L'amiodarone est alors prescrit (600 mg/jour) et il y a cessation complète des douleurs au bout de trois jours.

L'E.C.G. et la scopie ne montrent toujours qu'une H.V.G.

Deux mois après l'excellent résultat se maintient, bien que la posologie ait été diminuée à 400 mg.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne d'un an, qui ne semblait pas réagir aux dérivés nitrés retard.

Très bonne tolérance.

Observation n° 45.

Monsieur V..., 53 ans

Ce malade, obèse et grand fumeur, vient consulter pour un syndrome angineux d'effort typique, avec irradiations dans les deux bras.

Ces manifestations existent depuis deux mois et sont en nette aggravation depuis 15 jours.

M. V... avait consulté au début de son angor un confrère qui avait prescrit des anticoagulants et des dérivés nitrés retard. L'E.C.G. à ce moment montrait une ischémie antéro-latérale.

L'examen ne montre rien de particulier.

La T.A. est à 16-8.

Le pouls à 74.

A la scopie : cœur horizontal de volume normal.

A l'E.C.G. : ischémie antéro-latérale en aggravation.

On prescrit alors l'amiodarone à la dose de 600 mg/jour.

Au bout d'une semaine il n'existe qu'une légère amélioration des manifestations angineuses d'effort qui ne sont calmées que par deux à trois dragées de trinitrine.

L'E.C.G. est inchangé.

Dix jours après, M. V... est vu en urgence pour une crise hyperalgique qui ne cède pas à la nitroglycérine.

La T.A. est à 11-7.

Le pouls à 93.

A l'E.C.G. : *nécrose postéro-inférieure* mais légère régression de l'ischémie antéro-latérale.

Conclusion :

Résultat nul sur une insuffisance coronarienne évoluant rapidement vers une nécrose.

Observation n° 46.

Madame F..., 67 ans

Antécédents : tuberculose pulmonaire il y a 40 ans, cholécystectomie l'an dernier, neurotonie et anxiété +++.

Cette malade obèse nous a été adressée par son chirurgien en mars 1968, pour bilan préopératoire. Il existait à cette époque des douleurs rétrosternales constrictives survenant à l'effort mais aussi provoquées par des stress émotionnels. Cependant, quelle que soit la cause déclenchante, ces algies étaient nettement et rapidement calmées par la trinitrine.

L'examen était normal, mis à part des bruits assourdis.

La T.A. est à 15-8, le pouls à 82.

Scopie : silhouette cardiaque normale, séquelle pleurale de la tuberculose ancienne.

E.C.G. : normal.

On prescrit des tranquillisants, des tonicardiaques mineurs, des dérivés nitrés retard.

Deux mois après l'intervention, qui s'est déroulée normalement, et à la reprise d'une activité subnormale, il y a récurrence des manifestations angineuses.

L'E.C.G. est toujours normal.

On prescrit alors une association dipyridamole et carbocromène.

Trois mois après, à la suite d'une légère amélioration au début, le syndrome d'effort tend à s'aggraver.

À l'E.C.G. on note un rabotage des ondes T. de V4 à V6.

On remplace alors les médications précédentes par l'amiodarone (3 comp./jour). Là encore après une amélioration nette durant le premier mois, la malade se plaint à nouveau. Il existe même une irradiation dans les mâchoires.

Paradoxalement, on note une régression des signes d'ischémie à l'E.C.G.

Finalement après trois mois de traitement, l'amiodarone est abandonnée et remplacée par un I.M.A.O. qui semble donner un bon résultat après deux mois de recul (peut-être par action sur la composante psychique à tendance dépressive de cette malade).

Conclusion :

Résultat médiocre puis nul sur une insuffisance coronarienne récente que seuls les I.M.A.O. ont, semble-t-il, pu améliorer.

Régression électrique paradoxale.

Excellente tolérance pendant les trois mois de traitement.

Observation n° 47.

Monsieur J..., 47 ans

Chez ce malade, sans antécédent notable, mais grand fumeur et ayant grossi de 12 kg ces trois dernières années, surviennent en mars 1968 des douleurs constrictives d'effort apparaissant à la marche avec sensation de striction aux deux poignets.

L'examen ne découvre rien de particulier :

T.A. à 14-8,5.

Pouls : 77.

À la scopie : on note un cœur globalement mais discrètement augmenté de volume chez cet ancien sportif.

L'E.C.G. est normal.

On prescrit alors un traitement comportant des anticoagulants et des dérivés nitrés retard.

Après une amélioration passagère et très incomplète, le malade est revu deux mois après, avec un angor d'effort plutôt en aggravation.

M. J... qui aime beaucoup la marche a remarqué que la distance pour laquelle se produisent les douleurs a nettement diminué depuis les premières crises.

E.C.G. : T. négatif de V4 à V6.

On ajoute alors aux dérivés nitrés le carbocromène.

Quatre mois après, il existe une amélioration nette mais incomplète dans le premier mois, puis tendance à l'aggravation à nouveau.

Scopie et examen sont inchangés.

L'E.C.G. s'est normalisé.

On remplace alors les médications précédentes par l'amiodarone (600 mg/jour).

Au bout de 15 jours, on note une amélioration franche et nette des douleurs d'effort.

A l'E.C.G. : T. plats de V4 à V7.

Trois mois après, l'amélioration nette se maintient bien. Les manifestations ne se produisent que pour des efforts importants.

L'E.C.G. est à nouveau normal.

Conclusion :

Bon résultat sur une insuffisance coronarienne récente.

Labilité des signes électriques.

Bonne tolérance.

Observation n° 48.

Madame V..., 71 ans

Antécédents : ulcus gastro-duodéal, diabète, arthrose ++, H.T.A. (jusqu'à 28) depuis trois ans.

Cette malade consulte en avril 1969 pour des douleurs thoraciques médianes constrictives apparues depuis l'hiver et tendant à augmenter rapidement en fréquence et en intensité.

L'examen découvre un éclat de B2 au foyer aortique et un souffle systolique d'involution.

A la scopie : cardiomégalie globale mais discrète.

A l'E.C.G. : T. négatifs en D1, VL et V5-V6.

L'amiodarone est prescrit alors avec des hypotenseurs.

Un mois après, la régression du syndrome angineux est nette. De ce fait, la malade a repris une certaine activité et elle est revue quelque temps après en décompensation cardiaque, dyspnée d'effort, hépatomégalie douloureuse, légers œdèmes des membres inférieurs.

L'examen a peu changé.

La T.A. est à 23-12.

On ajoute alors digitaliques et diurétiques, hypotenseurs ainsi que repos et régime.

L'amélioration de l'état cardiaque est rapide.

Deux mois après, la malade a repris une activité subnormale pour son âge.

Elle n'a presque plus de dyspnée d'effort. Du point de vue coronarien, elle n'a fait que quatre crises peu intenses en trois mois.

A la scopie : cardiomégalie nette.

A l'E.C.G. : légère régression des signes d'ischémie latérale.

Conclusion :

Bon résultat sur une insuffisance coronarienne récente avec H.T.A. et compliquée d'insuffisance cardiaque.

Régression électrique.

Excellente tolérance.

Observation n° 45.

Monsieur F..., 61 ans

Ce malade, diabétique et gros fumeur, consulte en mars 1969 pour une gêne rétrosternale apparaissant à la marche et l'obligeant à ralentir, ce qui la fait disparaître.

A l'examen, on ne découvre guère qu'un éclat de B2 au foyer aortique. La T.A. est à 19-10.

Scopie : normale.

E.C.G. : ischémie-lésion antéro-latérale.

On prescrit alors des anticoagulants et l'amiodarone (600 mg/jour), les douleurs fonctionnelles sont calmées dès le 4^e jour.

Un mois après, M. F... est revu alors qu'il n'a plus aucune manifestation angineuse.

Examen et scopie sont sans changement, par contre on note une importante régression électrique.

Trois mois plus tard, le malade, bien qu'ayant repris une activité sensiblement normale, n'a pas ressenti la moindre douleur ou gêne thoracique.

L'E.C.G. est presque normalisé.

Conclusion :

Excellent résultat sur une insuffisance coronarienne débutante.

Normalisation électrique.

Très bonne tolérance pendant quatre mois de prescription.

Observation n° 50.

Monsieur D..., 56 ans

Ce malade, grand fumeur, sans antécédent personnel particulier, mais dont le père et la mère sont décédés tous deux d'affection coronarienne, consulte en mai 1969 pour des douleurs constrictives thoraciques irradiant dans l'épaule et le bras gauche apparaissant à la marche et calmées par l'arrêt de celle-ci, ainsi que par la prise de trinitrine.

L'interrogatoire retrouve également une claudication intermittente de la jambe gauche qui existerait depuis un an environ.

L'examen découvre un souffle systolique assez intense, en écharpe.

L'indice oscillométrique est à 1 à gauche et 2 1/2 à droite.

La T.A. est à 19-10.

A la scopie, on est surpris de constater un cœur en goutte. L'aorte est cependant déroulée.

A l'E.C.G. : ischémie-lésion antéro-latérale.

Au point de vue biologique : glycémie, 0,98 g/l ; cholestérol, 2,90 g/l ; lipides totaux, 8,80 g/l.

On prescrit chez ce malade très anxieux outre les anticoagulants, du chlordiazepoxide et l'amiodarone (600 mg/jour).

Dès la première semaine, nous obtenons une amélioration franche du syndrome angineux, mais le malade ne fait que des efforts très modérés.

Un mois après, à la reprise d'une activité déjà plus importante, M. D... ne fait que deux crises en 15 jours.

À l'E.C.G., on note une légère régression électrique.

Deux mois après, l'amélioration est encore plus nette quoique incomplète.

Examen et scopie n'ont pas changé, ainsi d'ailleurs que l'E.C.G. où persiste des T. plats en DI et VL et de V4 à V6.

Conclusion :

Bon résultat sur une insuffisance coronarienne récente chez un polyartériel.

Régression électrique.

Très bonne tolérance.

RESULTATS ET COMMENTAIRES

Sur les 50 observations rapportées, 39 concernent des coronariens relativement anciens, pour lesquels avaient déjà été prescrites diverses médications antiangineuses, qui, au point de vue fonctionnel du moins, n'avaient que peu ou pas influencé l'affection coronarienne.

Les 11 autres concernent des angineux récents, qui ont bénéficié d'emblée de l'amiodarone.

Nous avons apprécié les résultats en fonction de différents critères cliniques et électriques, selon les divers types de l'atteinte coronarienne et en fonction d'éventuelles affections cardiovasculaires associées.

I. — SUR LE PLAN CLINIQUE :

Pour évaluer l'importance des résultats subjectifs obtenus chez nos malades, nous avons adopté la classification suivante :

— *Très bon* : en cas de disparition complète ou quasi complète des crises ; l'amélioration pouvant être chiffrée comme égale ou supérieure à 90 %.

— *Bon* : en cas d'action extrêmement nette quoique incomplète ; l'amélioration étant comprise entre 60 et 90 %.

— *Moyen* : en cas d'action notable mais très incomplète ; l'amélioration se situant entre 30 et 60 %.

— *Médiocre* : en cas d'action minime ; l'amélioration étant inférieure à 30 %.

— *Nul* ou intolérance d'emblée.

A. — RÉSULTATS GÉNÉRAUX. — Sur l'ensemble de nos observations, nous avons obtenu les résultats suivants regroupés

dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU V

Résultats

Résultat	Type de l'angor	Stable	Evolutif	Total et pourcentage
Très bon		17	8	25 soit 50 %
Bon		5	7	12 soit 24 %
Moyen		2	3	5 soit 10 %
Médiocre		1	1	2 soit 4 %
Nul ou intolérance		2	4	6 soit 12 %

Les chiffres globaux font donc état d'une amélioration très satisfaisante dans 74 % des cas. La proportion de résultats médiocres ou nuls étant seulement de 16 %. Nous avons constaté un cas d'intolérance absolue d'emblée.

Ces résultats d'ensemble sont sensiblement en accord avec ceux d'autres auteurs ayant déjà expérimenté le produit.

Le Professeur Hueber (Vienne) rapporte 104 observations sélectionnées pour l'expérimentation clinique après échec de nombreuses autres thérapeutiques. Il a 75 % d'excellents résultats.

Le Docteur Bernal (Paris) fait part de son expérimentation concernant 200 malades. Les résultats favorables s'élèvent à 70 %.

Le Professeur Van Cauwenberge et le Docteur Deleixhe (Liège) font état de 76 % de résultats très favorables.

Le Professeur Facquet, le Docteur Nivet et coll. (Paris) atteignent le chiffre de 78 %.

Le Professeur Luthy et le Docteur Leutenegger (Zurich) obtiennent 68 % d'excellents résultats sur 34 cas.

Le Professeur Jouve et coll. (Marseille) a noté, sur 32 cas, 72 % de bons et très bons résultats.

Le Professeur Balaguer Vintro (Barcelone) obtient 80 % de succès, sur 12 malades, et par la technique du double insu.

Le Professeur Warenbourg (Lille), chez 97 angineux graves, atteint le chiffre de 73 % d'excellents résultats.

Enfin le Docteur Vastesager (Bruxelles), qui fut le premier expérimentateur, fait état chez 506 patients d'une proportion de 71,6 % de résultats très favorables.

B. — EN FONCTION DE L'ÉVOLUTION DE L'ANGOR.

Il était intéressant de comparer l'efficacité de la médication sur les insuffisances coronariennes dites stables, dont les manifestations angineuses ont peu varié en fréquence et en intensité depuis au moins un mois (27 cas), et celles en pé-

riode d'aggravation où des douleurs, depuis quelque temps, sont majorées ou apparaissent pour des efforts moins importants, voire en décubitus (23 cas).

Le tableau V fait apparaître 22 résultats excellents sur 27, soit 81,5 % dans les insuffisances coronariennes stabilisées, alors qu'on en obtient encore 65,6 % dans les angors évolutifs.

C. — EN FONCTION DE L'ANCIENNETÉ DE L'ANGOR.

Comme nous le rappelions au début de ce chapitre, sur nos 50 observations, 11 correspondent à des angors d'apparition récente mis d'emblée sous amiodarone. Les 39 autres concernent des angineux plus anciens dont l'atteinte coronarienne patente remonte à plusieurs années (jusqu'à 12 pour l'observation n° 16 et même 15 pour l'observation n° 31). Les thérapeutiques employées jusque-là n'avaient été que d'une efficacité moyenne ou médiocre, voire nulle. Simultanément la consommation de nitroglycérine allait en augmentant de façon préoccupante. Chez ces 39 malades, l'amiodarone a donc remplacé de nombreux produits parmi lesquels : le carbocromène (ou Intensain *), la médibazine (Vialibran *), l'iproveratril (Isoptin *), la trimétazidine (Vastarel *), l'hexobendine (Ustimon *), la prénylamine (Segontine *), le dipyridamole (Persantine *), le L.A. 1211 (Irrigor *) mais aussi le propranolol (Avlocardyl *) ou les I.M.A.O. (essentiellement Sursum *), enfin et surtout les dérivés nitrés retard (Atrilon *, Hexanitrine *, Nitropenthrite *, Pentanitrine *, Peritrate *, Risordan *, etc.).

Dans ces 39 cas d'angor ancien, rebelle à tout traitement, l'amiodarone a obtenu une proportion de 71,8 % de résultats très satisfaisants (19 très bons, 9 bons, 5 moyens, 2 médiocres et 4 nuls). Dans certains cas le succès a même été très rapide et spectaculaire, comme par exemple dans les observations n° 7, n° 9 et surtout n° 30.

Chez les angineux récents, en comparaison, nous pouvons faire état de 81,7 % d'amélioration excellente (sur 11 cas : 6 très bons, 3 bons et 2 nuls).

D. — SELON LES CIRCONSTANCES DE SURVENUE DE L'ANGOR.

Nous pouvons également classer les angineux selon les circonstances de survenue des crises, c'est-à-dire :

— les angors d'effort purs (30 cas) pour lesquels l'amiodarone a obtenu 76,5 % de résultats favorables ;

— les angors d'effort plus angor de décubitus (17 cas), qui ont réagi de façon très satisfaisante dans 70,6 % des cas ;

— les angors de décubitus seuls (3 cas), pour lesquels on a noté un très bon résultat, un bon et un nul, soit 66,7 % d'amélioration excellente.

E. — SELON L'ÂGE ET LE SEXE.

Sur l'ensemble de nos 50 malades, on dénombre 41 hommes et seulement 9 femmes.

Le nombre de résultats excellents apparaît légèrement supérieur chez les femmes (77,7 % contre 73,4 % pour les hommes). Par ailleurs, en considérant l'âge de nos patients, nous pouvons faire état de :

Un très bon résultat et un résultat nul dans la tranche des moins de 40 ans ; le résultat nul (obs. n° 43) correspondant à une maladie aortique ;

77,7 % de résultats excellents pour les malades dont les âges sont compris entre 41 et 50 ans (9 cas) ;

75 % pour la décennie 51-60 (20 cas) ;

73,3 % pour la décennie 61-70 (15 cas) ; et

75 % chez les 4 malades dont l'âge est supérieur à 71 ans.

A la lumière de ces résultats, on doit donc admettre qu'avec l'amiodarone, le pourcentage d'amélioration très satisfaisante n'est que peu ou pas influencé par l'âge des malades.

F. — SELON LA PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE ASSOCIÉE.

Si on considère à présent les angineux en fonction de la pathologie cardio-vasculaire associée, nous avons observé (tableau VI) un pourcentage de résultats favorables :

1° Sur les 18 insuffisances coronariennes séquelles d'infarctus : 72,2 %.

2° Sur les 14 hypertendus : 85,7 %.

3° Sur les 6 insuffisants cardiaques : 83,3 %.

4° Sur les 6 artéritiques : 83,3 %.

5° Sur les 7 arythmiques : 71,4 %.

TABLEAU VI

Résultat	* Angor d'effort	Effort + décubitus	Décubitus	Séquelle d'infarctus	I.C.
T.B.	16	8	1	10	3
B.	7	4	1	3	2
Mo.	3	2		2	
Me.		2		1	
N.	4	1	1	2	1
Total	23	17	3	18	6
% en résultat fa- vorable (TB + B)	76,4 %	70,6 %	66,7 %	72,2 %	83,3 %

Résultat	H.T.A.	Artérite	Arythmie	Valvulopathie
T.B.	7	3	4	
B.	5	2	1	1
Mo.	1			1
Me.	1		1	
N.		1	1	1
Total	14	6	7	3
% en résultat favorable (TB + B)	85,7 %	83,3 %	71,4 %	33,3 %

G. — Si la grande majorité de nos observations concerne des angineux dont l'insuffisance est d'origine organique, par artério-sclérose, il en existe trois pour lesquelles l'étiologie fonctionnelle par valvulopathie aortique semble la plus probable (observations n° 13, 18, 43)

— Le résultat a été bon dans l'observation n° 18 qui se rapportait à une I.A. elle-même fonctionnelle.

— Le résultat a été moyen dans l'observation n° 13, car si les douleurs de décubitus se sont beaucoup améliorées, on ne peut juger des manifestations d'effort.

— Le résultat a été nul dans l'observation n° 43. Par contre le malade a été immédiatement guéri de son insuffisance coronarienne par la pose d'une valve de Starr aortique.

H. — DÉLAIS D'ACTION

Nous avons souvent été surpris par la rapidité avec laquelle l'amélioration, quand elle avait lieu, s'est établie. Chez certains malades, en effet, un résultat déjà satisfaisant a été obtenu après 72 h et même 48 h de traitement. Nous pensons que, en moyenne, le délai d'action n'a pas excédé une semaine. Quant à l'effet retard qui existe après l'arrêt de la thérapeutique, il est plus difficile à juger, étant donné que nous avons maintenu le traitement chez les malades ayant vu disparaître leurs douleurs angineuses. Cependant dans deux cas de résultat favorable, où la prise d'amiodarone a été interrompue par suite d'intolérance digestive, nous avons vu réapparaître l'angor aux environs du 15^e jour. Dans un cas, la reprise de la médication, quelque temps après, a entraîné une amélioration aussi rapide et complète que la première fois. Dans l'autre le sous-dosage de la posologie adoptée (300 mg par jour), s'il n'a pas reproduit les manifestations d'intolérance, n'a que médiocrement influencé l'angor.

II. — SUR LE PLAN ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE.

Sur les 50 observations présentées, 48 seulement permettent de juger d'une quelconque évolution électrocardiogra-

phique (les deux autres correspondent : pour l'une à une intolérance absolue d'emblée, pour l'autre à une mort subite, chez un infarctus récent, au 9^e jour de traitement.

Sur 48 cas, on dénombre, avant d'entreprendre le traitement par l'amiodarone : 8 E.C.G. normaux, 28 tracés avec des signes d'ischémie et 12 tracés avec des signes d'ischémie-lésion.

Il n'a pas été tenu compte des signes d'une éventuelle nécrose s'étant produite antérieurement. Les résultats groupés au tableau VII sont ceux obtenus pendant et au bout de trois mois, en moyenne, de traitement continu.

1^o Sur les 8 E.C.G. normaux : 6 sont restés normaux, 2 se sont aggravés (apparition de signes d'ischémie ou d'ischémie-lésion).

2^o Sur les 28 E.C.G. comportant des signes d'ischémie : 7 se sont normalisés, 8 se sont améliorés, 1 seulement présente une aggravation. Enfin 8 n'ont présenté aucun changement et sur 4 les signes d'ischémie sont apparus labiles, lors des différents tracés effectués durant trois mois.

3^o Sur les 12 E.C.G. présentant des signes d'ischémie-lésion : 3 se sont normalisés, 5 se sont améliorés, 1 seul s'est aggravé, 2 sont restés inchangés. Dans 1 cas, on a noté des améliorations et des aggravations sur les tracés successifs.

TABLEAU VII

	Normalisés	Améliorés	Inchangés	Labiles	Aggravés
Nbre d'E.C.G. : 48					
Normaux : 8			6		2
Ischémie : 28	7	8	8	4	1
Ischémie-lésion : 12	3	5	2	1	1

A la lumière de ces résultats et en les comparant avec ceux de la clinique, il semble qu'il n'y ait qu'un parallélisme très approximatif entre l'évolution des douleurs angineuses et celle des signes électriques.

En effet, si, sur 40 E.C.G. pathologiques en début de traitement, 23 (soit 57,5 %) se sont améliorés ou normalisés, ils ne correspondent pas toujours à un très bon résultat fonctionnel.

De la même façon, sur nos 6 malades dont le résultat clinique a été médiocre ou nul, 2 ont eu des E.C.G. améliorés alors que 2 également les ont vus s'aggraver. Les 2 derniers sont restés inchangés.

Par ailleurs, sur les 37 malades ayant présenté une amélioration fonctionnelle satisfaisante, 33 avaient des E.C.G. pathologiques (les 4 autres avaient des E.C.G. normaux, qui

sont restés normaux). Sur ces 33 cas d'ischémie ou d'ischémie-lésion, on a vu ces signes disparaître dans 9 cas, régresser dans 9 cas également.

Ce qui correspond donc à une amélioration électrocardiographique chez un peu plus de la moitié de ces malades. Par contre, ces signes sont restés inchangés dans 8 cas, sont apparus labiles dans 6 cas et on a constaté 1 aggravation.

L'effet du traitement sur les signes électriques a donc été nul dans près de la moitié de nos observations, où l'on avait noté un excellent résultat sur les douleurs angineuses.

III. — TOLÉRANCE :

Elle a été excellente chez 45 de nos patients (soit 90 %).

Parmi les 5 autres (soit 10 %), nous avons noté :

— 2 cas de brûlures gastriques avec nausées dont l'un au moins est dû à l'amiodarone de façon certaine ;

— 3 cas de diarrhée plus ou moins importante dont l'une, chez un ancien amibien, s'est produite au deuxième jour du traitement.

Nous n'avons pas noté de pollakiurie nocturne, rapportée par Jouve et coll.

Par contre au tout début de notre expérimentation, un de nos malades, âgé de 65 ans, nous a spontanément signalé une relance de la libido, avec rêves érotiques et priapisme nocturne. En interrogeant discrètement nos patients sur ce point, par la suite, nous avons retrouvé un second cas. L'arrêt de la médication a entraîné la cessation de ces phénomènes au bout de 48 heures, la reprise une semaine après les a fait réapparaître. (A noter que chez ces deux malades, les résultats sur les douleurs angineuses avaient été excellents dès les premiers jours.)

Par ailleurs, il nous a été donné d'observer deux fois un léger prurit et une fois des phénomènes de photosensibilisation. Ces manifestations se sont produites dans les 15 premiers jours du traitement, mais il n'est pas absolument certain qu'elles soient dues à l'amiodarone.

D'autre part sur le plan ophtalmologique, à la suite de la découverte, dans le service du Professeur Facquet, de précipités cornéens chez des malades traités par l'amiodarone, nous avons fait examiner sept de nos patients dans le service d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand (Professeur Rouher). Cinq d'entre eux présentaient des microdépôts visibles à l'examen biomicroscopique. De couleur jaune rouille, ils sont intraépithéliaux et siègent dans la moitié inférieure de la cornée. Ils se présentent sous la forme d'un fin piqueté condensé en lignes plus denses, réalisant

des aspects arborescents en tourbillons et évoquent les lignes de force d'un champ magnétique.

Dans les deux cas, où il n'existait pas de microdépôt, il s'agissait de traitement inférieur à deux mois (16 jours et 40 jours).

Nous avons noté également chez 6 malades l'existence d'un léger remaniement maculaire associé à des signes d'artériosclérose à l'examen du fond d'œil.

Ces microdépôts cornéens n'ont entraîné aucun trouble de l'acuité visuelle.

En conclusion, comme l'avaient déjà signalé divers auteurs (Facquet et Joseph, Paris ; François, Gand ; Watillon, Liège), l'examen oculaire des patients traités depuis un certain temps par l'amiodarone montre la présence quasi constante de microdépôts cornéens par thésaurisation.

Une surveillance ophtalmologique nous paraît donc indispensable dans les traitements prolongés.

IV. — EFFETS SECONDAIRES :

Aucune modification significative du pouls et de la T.A. n'a été notée, même au cours de traitements prolongés.

Dans de nombreux cas, nous avons vérifié la numération formule, la glycémie, l'urémie, la cholestérolémie et l'uricémie, avant et après le traitement, sans constater de changement notable.

Surtout les tests de vérification de l'hypocoagulabilité sanguine thérapeutique ne nous ont pas paru varier dans des proportions autres que celles constatées habituellement.

Enfin, l'amiodarone a été associée à d'autres médicaments : digitaliques, diurétiques, hypotenseurs, sans intolérance et sans avantage ni inconvénient particuliers.

Conclusion

Nous avons utilisé le chlorhydrate d'amiodarone chez 50 patients atteints d'angor coronarien authentique.

Les recherches pharmacodynamiques ont montré qu'il s'agissait non seulement d'un coronarodilatateur, mais également d'un médicament entraînant un allègement du travail cardiaque et s'opposant au gaspillage énergétique par ses propriétés antiadrénergiques.

Cliniquement, il ressort de notre étude qu'il s'est montré très efficace sur les douleurs angineuses, dans 74 % des cas. La diminution importante de la consommation de nitroglycérine est une preuve d'efficacité. Nous avons observé par ailleurs l'amélioration des signes électrocardiographiques dans plus de la moitié des cas. Les doses utilisées ont été, en traitement d'attaque, de 600 mg/jour, soit 3 comprimés. La posologie d'entretien satisfaisante ne devant pas être, à notre avis, inférieure à 400 mg.

Le délai d'action ne nous a pas semblé, en moyenne, excéder une semaine.

La tolérance est généralement excellente, mis à part quelques troubles digestifs, et autorise des traitements prolongés, autant qu'il est nécessaire.

Son association est parfaitement compatible avec la plupart des autres médications à tropisme cardiovasculaire. Il n'existe, notamment, aucune influence du produit sur l'hypocoagulabilité sanguine thérapeutique.

Au total, l'amiodarone nous paraît une excellente médication des manifestations angineuses de l'insuffisance coronarienne. Elle est certainement appelée à prendre une place importante parmi les antiangineux de la pharmacopée actuelle.

Le 10 Octobre 1969
Le Président de Thèse,

H. JALLUT

Vu, le 11 Octobre 1969
Le Doyen,
G. MEYNIEL.

Vu et permis d'imprimer
N° M 40/69 Le 29 Octobre 1969
Le Doyen,
G. MEYNIEL.

Bibliographie

- ADAM H. — Biochem. Z. (335, 25, 1961).
- ANTONIO A. & ROCHA E., SILVA M. — Coronary vasodilatation produced by bradykinin on isolated mammalian heart. — *Circul. Research* (1962, 11, 910).
- ARNAUD G. — Thèse Clermont-Ferrand (1969, 280, 107/9).
- ATKINSON M.R. & MORTON R.K. — Comparative Biochem. (1960, 2, 1).
- BACQ Z.M. — Communication personnelle (1967).
- BARZIN J. & FREZON A. — *Bruxelles Médical* (N° 2 fév. 1969).
- BAUDINE A., CHAILLET F., CHARLIER R. & HOSSLET A. — Recherches dans la série des benzofurannes. Effets pharmacologiques généraux de l'amiodarone. — *Arch. Int. Pharmacodyn.* (1967, 169, 469).
- BERNAL P. & ABITEBOUL J. — *Sem. des Hôpitaux* (N° 38-39, sept. 68).
- BERNART M.-Cl. — Le diagnostic des maladies coronariennes. Aspect historique. — Thèse Paris (Nov. 1965).
- BERNE R.M. — Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. — *Americ. Journal Physiol.* (204, 317, 1963).
- *Phys. Rev.* (44, 1, 1964).
- BING R.J. — *Phys. Rev.* (45, 171, 1965).
- BLACK J.W., CROWTHER A.F., SHANKS R.G., SMITH L.H. & DRORNHORST A.C. — A new et adrenergic β receptor antagonist. — *Lancet* (1, 1080, 1964).
- BLUMBERG H., WOLF P.S. & DAYTON H.B. — *Proc. Soc. Exp. Biol.* (118, 763, 1965).
- BOISSIER J.R., TARDY J. & DIVERRES J.-Cl. — *Med. Exp.* (3, 81, 1960).
- BONIFACE K.J., BRODIE O.J. & WALTON R.P. — *Proc. Soc. Exp. Biol.* (84, 263, 1953).
- BRETSCHNEIDER H.J. — Neue. Pharmaka. Zur. Behandlung der koronarsuffizienz. — *Dtsch. Med. Wschr.* (86, 1649, 1961).
- Zur. Pharmakologischen Behandlung koronarer Durchblutungsstörungen. — *Dtsch. Med. J.* (13, 457, 1962).
- Pharmakotherapie koronarer Durchblutungsstörungen mit kreislaufwirksamen subsentenzen. — *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* (69, 583, 1963).
- Zur pharmakologischen Beeinflussbarkeit der Herzmangeldurchblutung Landartz (41, 845, 1965).

- Herzstoffwechsel unter verschiedenen physiologischen, pharmakologischen und pathologischen. — *Bedingungen Arzu. Forschung* (16, 189, 1966).
- BROEKHUYSEN J., DELTOUR G., GHISLAIN & DELBRUERE M. — Recherches dans la série des benzofurannes. Influence de l'amiodarone sur le métabolisme du cœur chez le chien. — *Biochem. Pharmacol.* (16, 2077, 1967).
- BROEKHUYSEN J., LARUEL R., DUBRUÇO-LARUEL A. & DELTOUR G. — Influence de l'amiodarone sur les réserves énergétiques du myocarde chez le rat. — *Biochem. Pharm.* (16, 2069, 1967).
- 4^e réunion FEBS, Oslo, 1967.
- BUCHER T. & KLINGENBERG M. — *Angew. Chem.* (70, 552, 1958).
- BULBRING E. & WAJDA I. — Comparaison biologique des anesthésiques locaux. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (85, 78-84, 1945).
- BURN J.H. & HOBBS R. — *Arch. Int. Pharmacodyn.* (113, 290, 1958).
- CAIN D.F., INFANTE A.A. & DAVIES R.E. — *Nature lond.* (196, 214, 1962).
- CASE R.B. & ROVEN R.B. — Progress in cardiovascular diseases (6, 45, 1963).
- CHARLIER R. — Vasodilatateurs coronariens. — Monographies de physiologie causale. Ed. Gauthier Vilars Paris 1962.
- CHARLIER R., BAUDINE A. & CHAILLET F. — *Arch. Int. Phys.* (75, 787, 1967).
- CHARLIER R., BAUDINE A., CHAILLET F. & DELTOUR G. — *Acta cardiologica* (22, 323, 1967).
- CHARLIER R., DELTOUR G. & BAUDINE A. — *Arch. Int. Physiol.* (75, 508, 1967).
- CHARLIER R., DELTOUR G., TONDEUR R. & BINON F. — *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* (139, 255, 1962).
- CHARLIER R. & VANDERSMISSEN L. — *Arch. Int. Physiol.* (62, 433, 1954).
- CHARLIER R., MARCOVICI J., DELTOUR G., HENAU F., BINON F. & HOSSLET A. — *Arch. Int. Pharmacodyn.* (139, 234, 1962).
- DAWBER T.R., KANNEL W.B., REVOTSKIE N. & KAGAN A. — The epidemiology of coronary heart disease. The Framingham Enquiry. — *Proc. Roy. Soc. Med.* (155, 265, 1962).
- DELTEIL P. — *E.M.C. Cœur* 2-1964, Tome I, 11030 A 60 P. 1-2 — *Vie Méd.*, juillet 1956 (37, n° 7, 897-900).
- DELTOUR G. — Dérivés hydroxybenzoylbenzofuranniques d'intérêt pharmacologique et thérapeutique. — *Actualités pharmacologiques* (21^e série, page 117-155, Ed. Masson et Cie, 1968).
- DELTOUR G., BEKAERT J., BROEKHUYSEN G. & CHARLIER R. — Sobretero de Memorias del quatro congresso mundial de cardiologia. — Mexico (5, 3, 1962 a).
- DELTOUR G., BINON F., TONDEUR R., GOLDENBERG C., HERIAUX F., SION R., DERAY E. & CHARLIER R. — *Arch. Int. Pharmacodyn.* (139, 247, 1962).
- DEWS P. — *Brit. J. Pharmacol.* (8, 46, 1953).
- DUCHÊNE-MARULLAZ P. & LAVARENNE J. — Données récentes sur les coronaro-dilatateurs. — *Actualités Pharmacologiques* (21^e série, pages 66-166, Ed. Masson et Cie, 1968).
- ELLIOT W.C. & GORLIN R. — Modern concepts of cardiovascular disease (35, 111, 1966).
- E.M.C. Cœur. — Angor coronarien. Traitement médical. 1967, tome 1, F.R. 11030 A 70, p. 1-2.

- EVANS C.L. — Starling's human physiology. — 11th ed. Lea et Febiger Philadelphie (580, 1952).
- EVERETT G., BLOCKUS I., SHEPPERD I.M. & TOMAN J.E. — *Fed. Proc.* (15, 420, 1956).
- FACQUET J., NIVET M., ALHOMME P., RAHARISON S. & GROSGOGEAT Y. — *Presse Médicale* (77, 19, avril 1969).
- FERSTER C.B. & SKINNER B.F. — Scheduler of reinforcement. — New York appleton century crofts, inc. 1957.
- FIRCH S. — Antianginal drugs. — Part I: the therapeutie role of coronary vasodilatators. — *Arch. J. Cardiol.*, mars 1960; 5, n° 3, pages 421-427.
- FISKE C.H. & SUBBAROW Y. — *J. Biol. Chem.* (66, 375, 1925).
- FLECKENSTEIN A., DÖRING J. & KAMMERMEIER H. — *Arzeimittel-Forsch* (21, 1, 1967).
- FROMMEL E., FLEURY C., SCHMIDT-GINZKEY & BEGUIN M. — *Thérapie* (15, 1175, 1960).
- GERCKEN G. & HURTER P. — *Arch. Ge. Physiol.* (292, 100, 1966).
- GOLLWITZER-MEIER K. & KROETZ C. — Kronzgefässdurchblutung und Gaswechsel des innervierten herzens. — *Klin. Wschr.* (19, 580, 1940).
- GREGG D.E. & FISCHER L.C. — Handbook of Physiol., section 2: circulation, vol. II, ch. 44, p. 1517-1584. — Ed. Hamilton et Dow. American Physiol. Soc. Washington (1963).
- GREGG D.E., KHOURI E.M. & RAYFORD C.R. — *Circul. Research* (16, 102, 1965).
- GREGG D.E. & SABISTON D.C. — Current research and problems of the coronary circulation. — *Circulation* (13, 916, 1956).
- GREINER T., GOLD H., CATTAL M.K., TRAVELL J., BAKST H., RINZLER S.H., BENJAMIN Z.H., WARSHAW L.J., BOBB A.L., KWIT N.T., MODELL W., ROTHENDLER H.H., MESSELOFF C.R. & KRAMER M.L. — A method for the evaluation of the effects of drugs on cardiac pain in patients with angine of effort. A study of khellin (Visammin). — *Amer. J. Med.* (9, 143, 1950).
- GUDBJARNASON S. & BING R.J. — *Biophy. Biochem. Acta* (60, 158, 1962).
- HASHIMOTO K., KUMAKURA S. & TANEMURA I. — *Arzn. Forschung* (14, 1252, 1964).
- HIRCHE H. & PFÜGERS. — *Archiv.* (288, 162, 1966).
- JANSSEN P.A.J., JAGENEAU A.H.M. & SCHELLEKENS K.H.L. — *Psychopharmacologia* (1, 389, 1960).
- JOUBE A., MEDVEDOWSKY J.L. & BENYAMINE R. — *Annales de Card. et Angérol.* (vol. 18, n° 1, p. 65-70, mars 1969).
- KARLI P. — *J. Physiol.*, Paris (50, 346, 1958).
- KEUL J., DOLL E., HOMBURGER H., KERN H., REINDELL H. — *Arch. ges. Physiol.* (282, 1, 1965).
- KEUL J., DOLL E., STEIM H., FLEER U. & REINDELL H. — *Arch. ges. Physiol.* (282, 1 et 43, 1965).
- KEUL J., OUERBERCK W., DOLL E., FLEER U. — *Klin. Wschr.* (42, 890, 1964).
- KHOURI E.M. & GREGG D.E. — Miniature electromagnetic flow meter applicabel to coronary arteries. — *J. Applied Physiol.* (18, 224, 1963).
- KHOURI E.M., GREGG D.E. & RAYFORD C.R. — Effect of exercice one cardiac output, left coronary flow and myocardial metabolisme in the unanesthetized dog. — *Circul. Research* (17, 427, 1965).

- KIMURA E., USHIYAMA K., YAMASAKI T., YOSHIDA K., KOJIMA N. & KANIE T. — Proceedings of III^e Asian pacific congress of cardiology (Kyoto, vol. 1, p. 745, 1964).
- KINCH S.M., GITTELSON A.M. & DOYLE J.T. — *J. Chron. Dis.* (17, 503, 1964).
- KOLIN A. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (35, 53, 1936).
— Electromagnetic blood flow meters. — *Sciences* (130, 1088, 1959).
- KOLIN A. & KADO R.T. — *Proc. Natl. Acad. Sci. US* (45, 1312, 1959).
- KOWAL S.J. — Emotion et angine de poitrine. — *Am. J. Card.* (mars 1960, 5, n^o 3, p. 421-427).
- LAUBIE M., SCHMITT H. & RÉMY C. — Action de l'isoprénaline sur le métabolisme cardiaque chez le chien. — *Thérapie* (21, 203, 1966).
- LAUBRY C. & SOULIÉ P. — Les maladies des coronaires. — Ed. Masson et Cie (Paris 1950).
- LENÈGRE J. — Les états psychosomatiques en cardiologie. — *Rev. Prat.*, 1954, tome 4, n^o 27, 2503-2512.
- LENÈGRE J. — *Thérapie* (22, 142, 1967).
- LIAN C. & VILENSKI J. — Savoir interpréter un électrocardiogramme. — Ed. de Visscher, 1957.
- LIPSHITZ W.L., HADIDIAN Z. & KERPCSAR A. — *J. Pharmacol.* (79, 97, 1943).
- LOCHNER W. & NASSERI M. — *Pflügers Arch.* (271, 405, 1960).
- LOCHNER W. & PARRATT J.R. — *Brit. Pharmacol.* (26, 17, 1966).
- LOWRY O.H. & LOPEZ J.A. — *J. Biol. Chem.* (162, 421, 1946).
- MCGREGOR M. — Drugs of treatment of angina pectoris in International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. — Ed. Lassagna (Pergamon Press 1966, section 6, vol. 2, 377).
- McKEON W.B. Jr. — *Arch. Int. Pharmacodyn.* (141, 565, 1963).
- MOERMAN E. — *Arch. Int. Pharmacodyn* (143, 287, 1963).
- MONNIER M. & GANGLOFF H. — Atlas for stereotaxic brain research on conscious rabbit. — Elsevier Publishing Cy. 1961.
- NEILL W.A., LEVINE H.J., WAGMAN R.J. & GORLIN R. — *Circul. Research* (12, 163, 1963).
- NIVET M. — *Sem. Hôp.*, 44^e année, n^o 9 nov. 1968, p. 551-554.
- OLLIER G. — Thèse Clermont-Ferrand 1969 (sous presse).
- PARRATT J.R. — *Brit. J. Pharmacol.* (22, 34, 1964).
- PARRATT J.R. & GRAYSON J. — The effect of bradykinin on blood flow and heat production in the myocardium. — *Experientia* (19, 169, 1963).
- Myocardial vascular reactivity after β adrenergic blockade. — *Lancet* (7433, 338, 1966).
- POIRIER A. — Thèse Paris 1961.
- POOL P.E., COVELL J.W., CHIDSEY C.A. & BRAUNWALD E. — *Circul. Res.* (19, 221, 1966).
- RAAB W. — *Amer. Heart. J.* (72, 538, 1966).
- RAAB W., VAN LITH P., LEPESCHKIN E. & HEERLICH H.C. — *Amer. J. Cardiol.* (9, 455, 576, 1962).
- REINAUER H. & HOLLMANN S. — *Anesthesist J.* (15, 327, 1966).
- RICHARDSON J.A. — (Edit. by C.K. Friedberg and E. Donozo), p. 56. Grune and Stratton, New York 1964.

- ROBINSON B.F. — *Circulation* (35, 1073, 1967).
- ROWE G.G. — Effect of drugs on the coronary circulation of man. — *Clin. Pharmacol. and Therap.* (7, 547, 1966).
- RUSHMER R.F. — *Cardiovascular Dynamics*. — 2nd Ed. Saunders Cy Philadelphie (443, 1961).
- RUSSEK H.I. — *Progr. Cardiovasc. Dis.* (2, 578, 1960).
- SARNOFF S.F., BRAUWALD E., WELSCH G.H., CASE R.B., STAINSBY W.N. & MACRUZ R. — *Amer. J. Physiol.* (192, 148, 1958).
- SCHOLTHOLT J., BUSSMAN W.D. & LOCHNER W. — *Pflügers Archiv.* (285, 274, 1965).
- SUTHERLAND E.W. & ROBINSON G.A. — *Pharmacol. Rev.* (18, 145, 1966).
- SWINYARD E.A., BROWN W.C. & GOODMAN L.S. — *J. Pharmacol.* (106, 319, 1952).
- TOMAN J.E.P., SWINYARD E.A. & GOODMAN L.S. — *J. Neurophysiol.* (9, 231, 1946).
- VASTESAEGER M. — *Brit. Med. J.* (5365, 1125, 1963).
- VASTESAEGER M., CHARLIER R. & LELOUP A. — *Presse Med.* (70, 2050, 1962).
- VASTESAEGER M., GILLOT P. & RASSON G. — *Acta Cardiol.* (22, 483, 1967).
- VASTESAEGER M., ROCHET J. & LELOUP. — *Sem. Hôp. Paris* (37, 937, 1961).
- VERSTRAETE M., VERMYLEN J. & CLAEYS H. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1968.
- WARENBourg H. & JAILLARD J. — *Lille Médical* (3^e série, tome XIV, n° 3, 1969).
- WATILLON M., LAVERGNE G. & WEEKERS J.F. — Lésions cornéennes en cours de traitement par l'amiodarone. — *Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie*, n° 150, nov. 1968).
- WEBER H.H. & PORTZEHL H. — *Ergebn. Physiol.* (47, 369, 1952).
- WENDT V.E., STOCK T.B., HAYDEN R.O., BRUCE T.A., GUDBJARNASON S. & BING R.J. — *Med. Clin. North. Amer.* (46, 1445, 1962).
- WINBURY M.M. — Exp. Approaches to the developpement of antianginal drugs. — *Adv. in Pharmacology* (3, 1, 1964).
- WINTER C.A., RISLEY E.A. & NUSS G.W. — *Proc. Soc. Exp. Biol.* (3, 544, 1962).
- ZBINDEN G. — *Amer. J. Card.* (6, 1121, 1960).
-

IMPRIMERIE PAUL COUTY - 63 - CLERMONT-FERRAND

Dépôt légal n° 112 - 4^e trimestre 1969

